

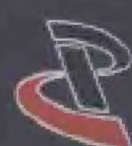
2012-2013

晶体学学科发展报告

Report on Advances in Crystallography

中国科学技术协会 主编
中国晶体学会 编著

中国科学技术出版社



学科发展研究

2012-2013

学科发展报告综合卷
化学学科发展报告
地理学学科发展报告（地图学与地理信息系统）
植物学学科发展报告
生物化学与分子生物学学科发展报告
植物生物学学科发展报告
心理学学科发展报告
管理科学与工程学科发展报告
青藏高原研究学科发展报告
运筹学学科发展报告
晶体学学科发展报告
机械工程学科发展报告（特种加工与微纳制造）
电气工程学科发展报告
工程热物理学科发展报告
控制科学与工程学科发展报告
图学学科发展报告
电子信息学科发展报告
道路工程学科发展报告
航空科学技术学科发展报告
航天科学技术学科发展报告
兵器科学技术学科发展报告（含能材料）
冶金工程技术学科发展报告
纺织科学技术学科发展报告
食品科学技术学科发展报告
照明科学与技术学科发展报告
体视学学科发展报告
基础农学学科发展报告
植物保护学学科发展报告
草业科学学科发展报告
全科医学学科发展报告
人体解剖与组织胚胎学学科发展报告



www.cspbooks.com.cn

ISBN 978-7-5046-6540-9



定价：53.00元

2012—2013

晶体学

学科发展报告

REPORT ON ADVANCES IN
CRYSTALLOGRAPHY

中国科学技术协会　主编
中国晶体学会　编著

中国科学技术出版社

图书在版编目（CIP）数据

2012—2013 晶体学学科发展报告 / 中国科学技术协会主编；中国晶体学会编著．—北京：中国科学技术出版社，2014.2
（中国科协学科发展研究系列报告）
ISBN 978-7-5046-6540-9

Ⅰ. ①2… Ⅱ. ①中… ②中… Ⅲ. ①晶体学-学科发展-研究报告-中国-2012—2013 Ⅳ. ①O7-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2014）第 006355 号

策划编辑	吕建华　赵　晖
责任编辑	高立波
责任校对	凌红霞
责任印制	王　沛
装帧设计	中文天地
出　　版	中国科学技术出版社
发　　行	科学普及出版社发行部
地　　址	北京市海淀区中关村南大街 16 号
邮　　编	100081
发行电话	010-62103354
传　　真	010-62179148
网　　址	http://www.cspbooks.com.cn
开　　本	787mm × 1092mm　1/16
字　　数	330 千字
印　　张	14.25
版　　次	2014 年 4 月第 1 版
印　　次	2014 年 4 月第 1 次印刷
印　　刷	北京市凯鑫彩色印刷有限公司
书　　号	ISBN 978-7-5046-6540-9/O · 172
定　　价	53.00 元

2012—2013
晶体学学科发展报告

REPORT ON ADVANCES IN CRYSTALLOGRAPHY

首席科学家　高　松

专　家　组

组　长　高　松

成　员　（按姓名拼音排序）

曹　荣　陈小龙　陈小明　丁建平　杜冠华
来鲁华　廖立兵　刘世雄　吕　扬　麦振洪
牛立文　潘　峰　彭练矛　苏成勇　苏晓东
王大成　王继扬　王　牧　王哲明　吴以成
许瑞明　杨　诚　尹大川　于　荣　郑伟涛
朱世富

学术秘书　陈　冲

序

科技自主创新不仅是我国经济社会发展的核心支撑，也是实现中国梦的动力源泉。要在科技自主创新中赢得先机，科学选择科技发展的重点领域和方向、夯实科学发展的学科基础至关重要。

中国科协立足科学共同体自身优势，动员组织所属全国学会持续开展学科发展研究，自2006年至2012年，共有104个全国学会开展了188次学科发展研究，编辑出版系列学科发展报告155卷，力图集成全国科技界的智慧，通过把握我国相关学科在研究规模、发展态势、学术影响、代表性成果、国际合作等方面的最新进展和发展趋势，为有关决策部门正确安排科技创新战略布局、制定科技创新路线图提供参考。同时因涉及学科众多、内容丰富、信息权威，系列学科发展报告不仅得到我国科技界的关注，得到有关政府部门的重视，也逐步被世界科学界和主要研究机构所关注，显现出持久的学术影响力。

2012年，中国科协组织30个全国学会，分别就本学科或研究领域的发展状况进行系统研究，编写了30卷系列学科发展报告（2012—2013）以及1卷学科发展报告综合卷。从本次出版的学科发展报告可以看出，当前的学科发展更加重视基础理论研究进展和高新技术、创新技术在产业中的应用，更加关注科研体制创新、管理方式创新以及学科人才队伍建设、基础条件建设。学科发展对于提升自主创新能力、营造科技创新环境、激发科技创新活力正在发挥出越来越重要的作用。

此次学科发展研究顺利完成，得益于有关全国学会的高度重视和精心组织，得益于首席科学家的潜心谋划、亲力亲为，得益于各学科研究团队的认真研究、群策群力。在此次学科发展报告付梓之际，我谨向所有参与工作的专家学者表示衷心感谢，对他们严谨的科学态度和甘于奉献的敬业精神致以崇高的敬意！

是为序。

2014年2月5日

前　言

晶体学是研究晶体的组成、结构与性能三者之间的内在联系以及有关原理、实验技术与应用的一门科学。晶体学涵盖了许多基础理论和实际应用领域，它涉及数学、物理学、化学、地质学、矿物学、材料科学、生物医学、药物学、生物化学、分子生物学、硅酸盐化学、地球化学、金属学等，是学科交叉、学科渗透的一个中心科学，对人们认识世界、科学技术的发展和社会进步具有重要影响。

2012年7月3日，联合国大会通过的第66/284号决议，决定宣布2014年为国际晶体学年。100年来，晶体学科学成就意义非凡，有40余位科学家因其成就直接或间接的和晶体学相关，获得20多项诺贝尔奖，他们的贡献使得晶体学支撑了众多学科。晶体学及其新方法和新光源（同步辐射、自由电子激光器、中子源）的引入和发展，仍持续对科学的发展产生重大影响。2012年8月，我会借西安换届大会之际，启动继续在我国开展晶体学学科发展报告研究项目，这将作为“国际晶体学年在中国”系列活动的重要组成部分，我们希望这部报告对于进一步推动我国晶体学各领域及产业的发展发挥积极作用。

本报告是我会第二次开展晶体学学科发展研究项目，是《2009—2010晶体学学科发展报告》很好的延续。2012年8月以来，成立了以高松理事长为首席科学家的“晶体学学科发展报告”专家组，成员由新一届理事会理事组成，并多次在常务理事会会议上安排撰写工作，2013年3月完成初稿。2013年10月，在北京召开了2012—2013晶体学学科发展研讨会，对修改稿征求意见和建议，10月底完成本报告。

本报告内容基本覆盖了近4年国内晶体学领域的重大进展和成果，综合报告部分简要概述了我国晶体学各相关领域近年来的发展现状，并且提出了面临的问题以及对未来的展望及对策。除综合报告外，根据我会专业委员会的情况（药物晶体学专委会2012年新成立），同时保持晶体学学科发展专题报告的延续性，确定了8个专题：基于大型装置的大分子晶体学进展、功能分子晶体研究进展、非线性光学晶体研究进展、激光晶体科学技术发展现状与趋势、多晶（粉晶）衍射研究进展、电子显微学研究进展、药物晶体学研究进展、晶体学研究相关仪器设备及进展，近60位撰稿人参与了专题报告的调研和撰写工作，在此表示衷心的感谢。

由于时间和经验所限，报告内容虽经统稿者及秘书处认真校对，但错误难免，疏漏之处敬请读者批评指正。

最后，我们向关心、支持本报告的专家及同仁，表示衷心的感谢。

中国晶体学会

2013年10月

目 录

综合报告

专题报告

ABSTRACTS IN ENGLISH

Comprehensive Report

Reports on Special Topics

综合报告

晶体学学科研究进展和发展趋势

一、引言

晶体学作为数学和物理科学在矿物学中的应用在欧洲的产生与发展已经有两三百年的历史了，然而，晶体学作为一门独立的学科真正迅猛地发展及其对现代科学（特别是现代生物学）产生的广泛而深刻的影响则是在1895年德国物理学家伦琴发现X射线以后，特别是在1912年，在德国由劳厄为首的物理学家们发现X射线可以被矿物晶体所衍射，揭示了X射线的电磁波本质、晶体微观结构的周期性和晶体晶格长度具有与X射线波长相当的尺度；很快在英国，布拉格父子将X射线衍射方法成功应用于测定NaCl的晶体结构，由此开创X射线晶体学，极大地推动了结构化学、固体物理、材料科学（包括金属及半导体材料等）、结构生物学、药物研发等重要现代科学领域的快速发展。2012年，晶体学家们在全世界范围内纪念X射线晶体学的百年华诞，缅怀并回顾劳厄及其具体做出衍射实验的技术员们、理论物理学家爱瓦尔德以及布拉格父子对于开创X射线晶体学所作出的创新性杰出贡献，特别是小布拉格（劳伦斯·布拉格）在建立结构化学以后又高瞻远瞩地大力支持蛋白质晶体学研究，并且在开创生物大分子晶体学（蛋白质、核酸及其复合物）方面所作出的巨大贡献。2012年7月3日，联合国大会通过的第66/284号决议，决定宣布2014年为国际晶体学年（IYCr 2014）。并由联合国教育、科学及文化组织与国际晶体学联合会（IUCr）负责主导，推动开展国际晶体学年活动。鼓励所有会员国、联合国系统和所有其他行动者开展各种活动，提高公众对于晶体学重要性的认识，推广新知识，推动晶体学领域的各项发展。中国的晶体学工作者将与国际同行一道，利用这个难得的机会，向全社会普及晶体学及其相关学科的科学知识，传播及弘扬晶体学知识及其所蕴涵的深刻科学思想，指出晶体学发展的美好前景，吸引年轻科学工作者加入到这门富有活力的学科研究中来。

自《2009—2010晶体学学科发展报告》完成以后，硬X射线自由电子激光XFEL的实现是国际上在晶体学领域激动人心的进展。XFEL和同步辐射相比，亮度方面提高近9个数量级、脉冲时间显著缩短，并具有很好的相干性。XFEL具备的上述特点，令其在众多科学领域有着不可估量的应用前景。晶体学家们发展出适用于XFEL装置上的探测器设备及收集亚微米

大小的随机取向的微小蛋白质晶体结构解析技术[1]，首次利用X射线自由电子激光装置解析一个新蛋白质结构的工作[2]，被《科学》评选为2012年当年的“十大科学进展”之一。目前，日本、德国以及瑞士等发达国家都在建设X射线自由电子激光设施，中国学者也在努力推动硬X射线自由电子激光装置及科学研究的发展，进一步加强国际合作，提升我国硬X射线自由电子激光技术水平。

本学科报告旨在回顾、总结和科学评价2010—2013年我国晶体学学科的重要发展和成果，着重介绍我国学者在基于大型装置的大分子晶体学、功能分子晶体学、非线性光学晶体材料、激光晶体材料、多（粉）晶衍射、电子显微学、药物晶体学、晶体学研究相关仪器设备等几个方面所获得的重要成果和进展，与国际相关研究领域进展的比较，以及对本学科发展的趋势及展望。

二、我国晶体学近年的最新研究进展和国内外晶体学学科研究进展比较

（一）基于大型装置的大分子晶体学进展

由于同步辐射光源在蛋白质晶体学中的发展和应用，基因工程技术及重组蛋白生产和提纯、蛋白质结构解析等方面的突破性进展，使得生物大分子及其复合物的晶体结构测定及解析工作也日臻成熟，已经发展成为基础理论及计算方法完善、技术及仪器设备完备的学科。

我国结构生物学领域近几年成果斐然。到2013年10月，美国PDB（protein data bank）的统计，各种大分子的三维结构已达95000。中国结构生物学家的贡献也呈大幅度上升趋势，尤其是膜蛋白。据不完全统计，2010—2013年间发表在CNS（*Cell*、*Nature*、*Science*）的来自中国大陆的结构生物学相关论文约为30篇，大大超过2010年以前中国结构生物学CNS文章的总和，其中清华大学的十多个结构生物学研究组贡献了其中的一半左右；中国结构生物学者在*Nature*子刊、*Cell*子刊、*PNAS*、*Gen & Dev.*等众多著名国际期刊上发表了100多篇高水平学术论文。

1. 我国同步辐射光源对我国结构生物学发展的推动作用

上海同步辐射装置（SSRF）：SSRF是国内目前唯一的第三代同步辐射装置，SSRF生物大分子晶体学线站的建立和投入使用，为我国结构生物学研究提供了必要的技术支持，极大地提升了我国结构生物学研究的整体实力和国际竞争力。SSRF生物大分子晶体学线站的用户已多达50余个单位的160多个课题组，包括国内从事结构生物学研究的主要单位。我国的结构生物学研究正在实现跨越式发展，测定的蛋白质结构数已超过500个，在亚洲地区已占有相当大的比重，用户短时间内已发表论文276篇，在*Nature*、*Science*、*Cell*发表研究论文15篇，*Nature*、*Cell*子刊31篇，影响因子大于9的73篇，很多研究成

果得到了国际认可。

北京同步辐射装置（BSRF）：BSRF 是兼用同步辐射装置。BSRF 在国内最早开展蛋白晶体学应用，为我国同步辐射在结构生物学方面的应用和发展起到重要作用。目前仍然担负着为国内的科研用户，特别是北方地区用户的研究支撑任务。BSRF 还注重在方法学上的研究工作，以提升国内结构生物学研究的技术水平，同时致力于新一代光源（包括低发射度的同步辐射装置和 X 射线自由电子激光）的建设和技术研究。BSRF 近年来将 X 射线小角散射和蛋白质晶体学结合，对蛋白质的结构和功能关系进行研究，得到了国际上的认可。BSRF 正在积极推动北京先进光源的建设和在瑞士 X 射线自由电子激光装置上建设衍射 / 散射实验站。

2. 我国蛋白质晶体学研究进展

近年来我国学者在重要膜蛋白的结构与功能、与表观遗传学相关的组蛋白修饰及其与核酸的复合物结构和识别机理、免疫与疾病相关的结构生物学研究、病毒及病原菌的结构与致病机理及机体自身免疫反应相关研究、与细胞凋亡相关的分子机制、信号通路中相关蛋白构象变化的捕捉及信号的传递、生物大分子机器的构造与组装、病毒与病原菌相关结构及药物设计与优化、蛋白质与核酸的相互作用的结构与功能研究、STING 及其与 c-di-GMP 复合物结构和 STING 感受和结合 c-di-GMP 的分子机制、高通量蛋白生产及晶体结构解析技术平台建立等众多方面获得很多重要成果。详细请见专题报告。

3. 展望及对策：蛋白质晶体学对新一代光源的需求

获取蛋白质晶体是解析结构的必须步骤，也是瓶颈之一，尤其是对于超大蛋白质复合物、膜蛋白等更是如此。各种结晶试剂使研究者能够比较容易地获得微米量级的晶体，而优化生长出尺寸接近 100μm 的晶体变得相当困难。结构生物学研究者迫切需要能够对微米，甚至亚微米尺寸的晶体开展衍射实验和解析结构的实验手段。这就要求用于衍射的 X 射线光斑能够聚焦到微米量级，发散度必须在毫弧度的量级。由于样品体积非常微小，所以要求入射的光强也非常高。能够满足这种要求的光源只能是高性能的同步辐射装置，具体而言，需要发射度小到纳弧度量级的同步辐射光源。目前世界上正在运行的第三代同步辐射光源，光斑在 5μm 左右，发射度在 3 ~ 4 nmrad。但是结构生物学的发展，需要更小的聚焦光斑。目前国际上发达国家都在发展光斑 1μm 左右、发射度小于 1nmrad 的光源。中国科学院也提出了在北京地区建设发射度在 0.5nmrad，进一步可升级到 0.1nmrad 的北京先进光源的计划。另一方面，对于应用如此微小的光束线，对聚焦光学元件、衍射仪机械精度、实验环境的温度及稳定性等要求非常高，微小样品晶体的装载和定位、样品损伤等技术问题都需要考虑和解决。

X 射线自由电子激光应用于结构生物学的可行性已被证明，但也面临着很多技术问题，如样品的操作、衍射数据的收集和处理方法、探测器都存在很多需要攻克的难关。自由电子激光最吸引人的地方还在于它具有不需要晶体即能解析结构的潜力，这方面也有很

多科学家开展了方法学的研究，但目前还没有成熟的解决方案。

总而言之，在最近的十年，对于同步辐射而言，进一步降低发射度，为结构生物学提供尺寸为微米，甚至亚微米的光斑是一个得到公认的趋势，自由电子激光也显示了在结构生物学中发挥重要作用的前景，但都有很多技术问题需要解决。中国的同步辐射、自由电子激光建设相对滞后，我们应该推动北京先进光源的建设计划，并且积极推动瑞士自由电子激光合作建设的计划，同时致力于发展在这些新一代光源上开展结构解析的方法学研究。只有如此，我们才能够在未来的研究中占有一席之地。

（二）功能分子晶体研究

现代 X 射线单晶衍射结构测定方法和技术已经能够快速、精确测定小分子化合物的晶体结构。大量的晶体结构测定获得的晶体学数据，为自下而上构筑功能晶态材料提供了重要知识宝库。晶体工程是研究小分子结晶、结构预测、晶体设计、结构与性能调控的科学，其研究对象主要是有机分子、金属配合物、金属有机化合物等。相关化合物的功能涉及物理功能（如光、电、磁、非线性光学性质等）、化学功能（如吸附与分离、催化、手性）、生物功能（如药物晶型、药物缓释等），以及交叉学科功能（如传感、开关）；等等。

近年来，我国随着科研投入的增加，在功能分子晶体研究领域，相关研究手段、条件（特别是现代单晶衍射仪器）都迅速得到改善和提高。同时，一大批中青年学者逐步成为研究的主力军。因此，我国在晶体工程相关领域取得了非常突出的成绩，在国际上已经占据一定的地位。例如，我国在微孔配位聚合物、高核簇合物、铁电材料等方面，已经在国际上形成一定的特色。同时，一些学者已经成为国际活跃、有影响的人物。

1. 功能分子晶体研究的最新进展

（1）多孔配位聚合物晶体工程

多孔配位聚合物具有持久的孔洞，是一类新兴的分子基晶态多孔材料，有着十分多样化的功能，在国际上引起广泛的关注。我国在该领域加入研究的学者和单位日渐增多，如中山大学、吉林大学、福建物构所等。近年来，我国学者在多孔配位聚合物的组装方法、结构调控、吸附、分离、荧光传感、催化等方面均取得重要进展。

设计合成、功能与相关机理是当前多孔配位聚合物框架材料的研究热点。为此，我国学者们采用了多种多样的配体，如羧酸、含氮类配体；刚性 / 柔性配体；以及各种构筑单元，获得了结构和功能都十分多样化的、类似分子筛的材料，比较系统的研究和报道了它们在 H_2 吸附、CO_2 吸附、离子交换、溶剂客体吸附和控制、药物载体和缓释、催化等方面的性能和应用。一些多孔配位聚合物框架体系从设计到合成乃至客体吸附的微观机制都已得到阐明。除了上述方面的研究，多孔配位聚合物框架材料的自身的物理化学性质及其与客体的相关耦合也引起学者的关注，如客体相关的荧光 / 变色性质，可以用于对多种溶剂蒸汽、二氧化碳、危险爆炸物、阴离子等的荧光 / 变色传感或响应材料或器件。

（2）无机非线性光学材料晶体工程

我国在非线性光学材料晶体的研究有着很好的传统和积累。近年来，我国学者在多年研发非线性光学材料晶体的基础上，相继提出共同提高阳离子和阴离子基团非线性极化率、引入含孤对电子的离子或易于产生次级姜—泰勒畸变的离子、引入非中心对称的四角锥和四面体基元、平面三角形 BO_3 与 CO_3 互换等等创新的研究思路，研发出了多个系列、涵盖中远红外到紫外区波段的非线性光学材料晶体，包括卤化物、硫属、硼酸盐、碘酸盐、碳酸盐等。这些结果拓宽了无机非线性光学材料的研究领域，为实现新型非线性光学材料的设计合成提供了有益的研究思路，也为获得新型的实用非线性光学晶体的开发打下了很好的基础。

（3）高核簇合物

多核金属簇合物的合成与结构、结构与性能关系一直是功能分子材料的研究热点，探索这些金属簇合物材料的相关性质和应用是化学家们面临的挑战。我国学者一直关注在这个方面的研究。近年来，多种多核金属簇合物被合成制备，如金属配合物笼状分子、杂杯芳烃大环为配体的炔银金属簇和准轮烷、阴离子作为模板的多核银簇、金纳米团簇、立方多金属氧酸盐—有机分子笼、锗—钒—氧簇、磁性金属构筑的大尺寸空腔纳米笼簇等。这些功能分子材料可能应用于活性中间体的捕捉、活性药物小分子的运载传输、光 / 电化学功能、磁性质等方面。特别是我国学者在稀土—过渡金属簇合物方面的研究，如利用混合阴离子的协同模板作用合成了多个系列的高核稀土—过渡金属簇合物 $Gd_{36}Ni_{12}$、$Gd_{42}M_{10}$（M = Ni，Co）等[3, 4]，具有高的磁热效应。这些富勒烯型的高核金属簇合物引起国内外的广泛关注。

（4）铁电分子晶体

铁电晶体材料是一类在有限温度下能产生自发电极化，在存储、红外探测、机电转换、光电器件等诸多领域有着重要的应用，是一类先进功能材料。基于分子的铁电晶体的研究，对应于纯粹无机体系如钛酸钡等，能够为铁电材料的应用与开发提供新的思路和素材，具有重要的科学意义和应用前景。我国学者在系统研究分子基铁电体机理的基础上，通过分析晶体学数据库（CCDC），发现了若干个系列的分子基铁电化合物[5, 6]。如基于二异丙基胺阳离子的有机盐铁电化合物，很好地满足了分子基铁电体的实用要求：相变温度高、矫顽场低、结构简单、易于制备，其铁电转变温度达到 426K，自发极化达到 $23\mu C/cm^2$，可与钛酸钡相媲美，是分子铁电化合物研究的一个突破[7, 8]。同时，研究者还发现，分子基团的动态行为对于铁电性的产生有着深刻的影响。如基于冠醚——取代苯胺类的主客体化合物中，取代苯胺的甲氧基端在高温相时可以自由摆动，而在低温相时，这种摆动被冻结，从而产生铁电性。同一化合物中，电与磁的共存以及耦合是目前相关研究领域的一大热点和难点，具有重要的理论和应用价值。我国学者已经探索发现若干这类分子基的多铁材料，如基于四溴合铁阴离子的有机盐分子基铁电体[9]，和基于金属—甲酸体系的系列化合物是电有序与磁有序共存的一类很好的模型化合物。一些新型的基于结构中的溶剂 / 阳离子 / 氢键系统的动态到静态的运动变化，产生材料晶体独特的介

电/铁电性能，为进一步研究分子基相变化合物提供了参考。

除了以上方面，我国学者在磁性分子晶体、手性多酸化合物、分子催化材料、分子变色材料、超分子晶体工程、金属有机晶体化学、无机分子筛材料等都获得了很好的成果，限于篇幅不一一在此介绍。

2. 国内外比较分析、展望及对策

与国际发展趋势相一致，最近几年我国在多孔配位聚合物的研究中，进一步突出功能化、结构与功能关系研究。我国学者已经取得了一系列创新性、处于国际前沿的研究成果。就非线性光学晶体而言，我国在这一领域的研究具有一定的优势和传统。近两年来国内科学家们在以主族金属簇为单元进行非线性光学晶体等方面已取得一定突破性的进展。在簇合物晶体化合物的研究中，我国在主族金属、过渡金属、过渡金属—稀土杂核等簇合物的研究中，均取得了优良成绩。其中，在高核稀土——过渡金属簇合物方面的研究，更是在国际上形成明显的特色、具有一定的优势。不过，在镍簇合物、锌簇合物及其他过渡金属簇合物方面的研究工作相对偏少。分子基铁电体及多铁材料的合成与研究近年来受到广泛的关注，我国学者发现了不少新的铁电体，在铁电体和多铁材料的寻找、设计、组装和性能研究方面取得具有国际影响的成果。

相对于其他领域，我国在金属有机晶体化学和有机晶体工程领域的队伍比较小。不过，近几年我国在这些领域也取得了相当好的成绩，尤其是在反应与催化方面。但是，在结构与功能相关性研究方面，尤其是有机晶体工程中的结构与功能相关性研究方面，有待进一步的加强。

在过去的两年多里，我国晶体化学工作者在上述研究领域中取得了非常突出的成绩，在国际上已经占据一定的地位。在配位聚合物、金属簇合物、磁性分子晶体、非线性光学晶体、分子铁电晶体、有机分子晶体和金属有机晶体化学等研究中，均取得了具有一定特色和比较明显的进展。总体上，我国在功能晶体化合物及其材料的设计、合成与组装研究中，已经有比较扎实的基础和较大的研究队伍。同时，也应当注意到，我国在结构与性能关系的深层次研究方面与国际发达国家相比，仍然有一些差距。有必要进一步加强功能导向的设计，以及结构与性能关系的研究，为实现此类材料的实用化打下基础。在金属簇合物和光电功能晶体的研究中，应该注意加强分子设计，以其实现更好的物理化学性质和性能。此外，我国目前金属有机晶体化学和有机晶体工程的研究队伍相对偏小。

（三）非线性光学晶体研究

强光通过介质时引起介质极化率的非线性响应，产生和频、差频谐波，这种与强光有关的效应称为非线性光学效应（NLO），具有 NLO 效应的晶体称为非线性光学晶体。NLO 效应类型和研究范围很广，诸如二阶、三阶 NLO 效应、和光折变效应等，其中最常用的

为二阶 NLO 效应（SHG）。SHG 效应包括倍频、和频、差频以及光学参量振荡（放大）等。一般来说，一种激光器只能输出一种特定波长激光，依靠 NLO 效应获得多种波长激光是目前激光技术中最常用的手段。非线性光学晶体按应用频率（波段）转换范围可分为紫外（深紫外）、可见及红外非线性光学晶体，近年来，还发展了太赫兹（THz）波段的非线性光学晶体。

20 世纪 60 ~ 70 年代，除了常用的磷酸二氢钾（KDP）等，综合性能优良的非线性光学晶体不多，特别是在如深紫外和红外波段没有可用的合适晶体；美国在 70 年代研制了磷酸钛氧钾（$KTiOPO_4$，KTP）晶体，是一种综合性能优异的可见波段非线性晶体，用水热法生长，价格昂贵。我国首创了熔盐法批量生长 KTP 晶体的技术，获得低成本、高质量晶体，使这一晶体得到了广泛应用。

20 世纪 80 年代以来，我国的非线性光学晶体的研发逐步走上独立自主发展功能晶体的道路，取得了巨大成就。先后发现了偏硼酸钡（BaB_2O_4，BBO）、三硼酸锂（LiB_3O_5，LBO）、硼酸铝钾（$K_2Al_2B_2O_7$，KABO）和氟硼铍酸钾（$KBe_2BO_3F_2$，KBBF）等新晶体，BBO 和 LBO 得到了广泛应用，成为国际上著名的“中国牌”晶体。KBBF 是目前国际上唯一能够在钕激光器 1.064μm 六倍频得到实际应用的晶体，其发现、生长及其应用在国际上有重大影响，并在此基础上，开辟了深紫外激光（DUV）光谱学等新研究领域。

目前，国际上非线性光学晶体的研制，仍然是获得有更高非线性光学系数和获得大块晶体的实用非线性光学材料，包括强激光所用大尺寸、高抗光伤阈值晶体，紫外深紫外晶体，特别是四倍频、六倍频晶体；进一步发展中远红外直至太赫兹波段等长波波段的非线性光学晶体。从更广泛的范围来看，作为广义非线性光学晶体的电光晶体及拉曼位移晶体的探索和研究近年来也受到广泛重视。在基础方面，随着理论研究的深入和仪器条件的改进，人们发展了晶体工程学思想，合成、组装了大量结构新颖、种类繁多并具有一定功能的晶态材料，对非线性光学晶体的发展也有很大的推进作用。近年来，在国家自然科学基金、国家基础研究计划（“973”）和国家高技术计划等的支持下，我国非线性光学晶体取得很大进展。

1. 我国若干非线性光学晶体研发进展

（1）深紫外非线性光学晶体 KBBF 晶体研究和应用进展

20 世纪 80 年代末陈创天课题组提出在无对称中心的硼酸盐中优选 $(BO_3)^{3-}$ 基团作为探索深紫外非线性光学晶体的基本结构单元。根据理论计算和文献调研确定 KBBF 及其同族化合物氟硼铍酸铷（$RbBe_2BO_3F_2$，RBBF）和氟硼铍酸铯（$CsBe_2BO_3F_2$，CBBF）可能是深紫外非线性光学晶体[10-12]，并在 1992 年首次报道了 KBBF 晶体的具有深紫外非线性光学特性[13]，1996 年获得倍频深紫外 184.7nm 输出，最短倍频波长输出达 161nm，这是到目前为止通过倍频方法能实现的最短倍频波长输出，也是 KBBF 晶体能取得重大应用的关键。其后，又解决了 KBBF 的晶体生长和相位匹配等关键技术问题，成功研制了 177.3nm 固定波长和 170 ~ 230nm 宽调谐波长两个系列共 8 种实用化、精密化深紫外全固态激光源，

输出功率的长期稳定性满足深紫外科学装置的实用需求，成功应用于国际首创的9种深紫外先进科学装备。2009年2月19日出版的*Nature*刊出通讯记者David Cyranoski题为《中国的晶体秘藏》的特写评述论文[14]："中国实验室是一种有价值晶体的唯一来源"，"中国目前唯一能够研制此种晶体"，"它确实可以使得该领域向前发展"，"其他国家的晶体生长者目前看来还无法缩小与中国的差距"。

（2）磷化锗锌中远红外非线性光学晶体研究进展

磷化锗锌晶体（$ZnGeP_2$，ZGP）是黄铜矿类中远红外非线性光学晶体中综合性能最好者，是目前产生3～5μm激光输出最好材料，可以实现中远红外激光器的全固态化、小型化和高功率输出，在军事和民用领域具有非常重要和迫切的应用需求。但是长期以来，因为高纯ZGP多晶原料合成难度大和晶体生长过程中的包晶和开裂等诸多技术难题，获得大尺寸高质量的ZGP单晶非常困难。国际上主要有美、俄两国掌握ZGP晶体生长和元件制作技术。因该晶体在国防与军事领域中的重要应用，美国对我国禁运和技术封锁，我国此前全部从俄罗斯进口ZGP晶体，但质量、周期、价格完全受制于人，成为制约我国新一代战略武器红外干扰对抗系统装备的瓶颈技术。

哈尔滨工业大学杨春晖课题组采用ZGP多晶水平双温区合成的方法和装置，解决了合成过程易出现"富锗"偏离化学计量比的技术难题，实现了高纯单相ZGP多晶批量合成，单次合成量达到500g；采用ZGP晶体的坩埚下降生长技术，通过微凸固液界面温场设计，有效降低了晶体缺陷密度并解决了晶体易开裂的难题，生长出尺寸达到φ50mm×140mm晶体，为目前所获得最大尺寸的ZGP。建立了从多晶合成、单晶生长到元件制作的全流程工艺和生产平台，实现了产业化，形成了年产数千块ZGP晶体元件的生产能力，适于各种波段位相匹配和OPO器件需求。研究成果受到用户和国内外同行的高度认可与评价，填补了国内空白，实现关键装备核心元件国产化，解决了急需。

（3）中远红外非线性晶态材料的探索

探索新型中远红外非线性光学材料是非线性光学研究中的一个重要的前沿和热点方向。传统的中远红外非线性光学材料金属磷属/硫属化合物等半导体晶体带隙窄，强激光照射易于产生热效应和电子雪崩效应，导致激光晶体损伤、激光损伤阈值较低。福建物构所的郭国聪、叶宁等从宽带隙无机晶体材料中探索新型中红外非线性光学晶体材料，选择含有强电负性原子（如卤素、氧原子）构成的无机化合物为首选目标。这些化合物大多是绝缘体，带隙宽，有较高的激光损伤阈值；但是，由于这些绝缘体体系电子被束缚较紧，较难极化，往往非线性光学效应降低。因此在设计中，选择结构具有较大畸变的阴离子基团或以含有孤对电子的重金属中心元素构筑阳离子基团，提出同时提高复杂阳离子基团和复杂阴离子基团的非线性极化率的创新设计思路，同时，其极化方向尽可能沿着同一方向排列，这样不仅形成了非心结构，同时会产生大的叠加效应，从而增强晶体材料的宏观非线性光学效应。构筑可在中远红外区透过、无心结构的金属磷卤化合物（Hg_6P_3）（In_2Cl_9）和（Hg_8As_4）（Bi_3Cl_{13}），其SHG系数约为典型的$AgGaS_2$的0.5倍和1.2倍，且在2.1μm下可以相位匹配。理论计算表明，在结构中复杂阴、阳离子基团都对晶体整体的非线性效应

有较大的贡献。武汉大学秦金贵设计和制备了一批新型含卤化合物和氧化物中红外非线性光学晶体材料，如 $CsGeCl_3$、$CsCdBr_3$、$HgBr_2$、$NaSb_3F_{10}$、$Cs_2HgI_2Cl_2$ 等。这些化合物均具有较大非线性光学效应，大多能实现相位匹配；其带隙较宽，属于绝缘体，预期会有较大激光损伤阈值，且在中红外波段有一定的透光范围。并生长了几种具有较好综合性能的大尺寸中红外非线性光学单晶。

郭国聪、叶宁等分析归纳总结典型的Ⅱ-Ⅳ-Ⅴ、Ⅰ-Ⅲ-Ⅵ半导体型 NLO 材料的结构——性能关系，发现如 $AgGaS_2$ 中的 GaS_4 四面体、$LiInS_2$ 中的 InS_4 四面体和 $ZnGeP_2$ 中的 GeP_4 四面体及其聚集体是主要的 NLO 功能基元，因此，在功能基元的结构设计中，可以选择主族元素和硫属元素形成的配位四面体，同时引入第三种金属（碱金属、碱土金属和稀土元素等），以诱导四面体配位构型畸变，制备具有无心结构的金属硫属化合物晶态材料。同时通过调控元素电负性的方法，增大材料中化学键的离子性，以提高材料的带隙，达到提高材料的激光损伤阈值的目的。获得具有实际应用前景的中红外 NLO 晶态材料 $BaGa_2GeS_6$（BGGS）和 $BaGa_2GeS_6$（BGGSe），它们具有大的非线性效应，分别是 $AgGaS_2$ 非线性效应的 2.1 倍和 3.5 倍。而 Dy_3GaS_6 和 Y_3GaS_6 等具有较大的激光损伤阈值，是 $AgGaS_2$ 的十多倍。

这些结果都为新型红外非线性光学晶体的探索提供了新的思路。

（4）若干碳酸盐、硼酸盐和磷酸盐非线性光学晶体的研究和探索

碳酸根 CO_3^{2-} 和硼酸 BO_3^{3-} 具有相似的平面三角形共轭结构，都可能用于无机非线性光学晶体材料的构筑并且相互借鉴。叶宁等以碳酸盐为研究对象，通过精确控制晶格中碱金属和碱土金属阳离子的相对大小，实现 CO_3 结构基团共面平行排列，获得一系列非线性光学效应为 1 ~ 4 倍 KDP 的系列碳酸盐晶体 $ABCO_3F$（A = K/Rb/Cs，B = Ca/Sr/Ba）。与硼酸盐类似，这类以 CO_3 基团平行排列为结构特点的碳酸盐具有短的紫外吸收边、大的双折射率、大的非线性光学系数、可实现紫外区（266nm 四倍频）相位匹配，具有高的激光损伤阈值，是一类优秀的紫外非线性光学晶体材料。吴以成等以碳酸钠钙矿（Shortite）-$Na_2Ca_2(CO_3)$ 为结构原型，选择用 BO_3^{3-} 取代 CO_3^{2-}，RE^{3+} 取代 Ca^2，获得了硼酸钠镧系列的非线性晶体如 $Na_3La_2(BO_3)_3$ 和 $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ 等，研究表明，硼酸钠镧系列晶体均具有较强的非线性光学效应。$Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ 因具有优良的物化性能及非线性光学性能，作为三倍频晶体具有重要的应用价值，而掺稀土激活离子的 NLOB 晶体（RE：NLOB）是潜在的自倍频激光晶体。BPO_4（BPO）是一种深紫外非线性光学晶体，其 SHG 系数约为两倍 KDP，具有最短紫外截止边 134nm，激光损伤阈值高并具有较高热导率。虽然晶体双折射较小，难以实现相位匹配。但由于具有优秀的紫外透过性能、较强的非线性光学效应和大的热导率，仍具有一定的研究价值，可通过掺杂改性，提高其双折射，实现相位匹配，以期获得实际应用。

2. 展望

在非线性光学晶体及其应用方面，我国发展的从可见光到紫外非线性光学晶体已经可

以基本满足国内外高技术发展的需求，初步形成了从基础研究到产业的完整体系。深紫外非线性光学晶体及其全固态激光器已成功用于系列深紫外科学仪器的研制，已初步形成新产品系列，可能获得在科学仪器及其相关产业的重大突破。红外和太赫兹非线性光学晶体的研究也有很大进展，一些晶体已可实用化和商品化。

重视我国发现的深紫外非线性光学晶体 KBBF 等的实际应用，发展红外至太赫兹波段的非线性光学晶体，如 $ZnGeP_2$、$AgGaSe_2$ 和 Li_2InS 等先进中远红外非线性光学晶体与器件研发及产业化制造关键技术研究、开发和产业化；将我国在紫外深紫外非线性光学晶体的研发优势转换为产业优势，并使我国大尺寸优质非线性光学晶体，如 LBO、GTR-KTP、KDP、磷酸二氘钾（DKDP）等晶体产业化居于国际领先水平，并关注电光晶体、复合功能晶体的开发和产业化。今后将进一步重视光电功能晶体和半导体产业的结合，为国民经济、国防建设和节能低碳服务，将我国在光电功能晶体研发的优势转化为产业优势。

（四）激光晶体科学技术发展现状与趋势

激光晶体是激光技术发展的核心和基础，是获得激光的源头。从 20 世纪 60 年代研制成功的人造红宝石（Cr：Al_2O_3）晶体激光器，到 70 年代掺钕钇铝石榴石晶体（Nd：YAG）和 80 年代掺钛蓝宝石晶体（Ti：Al_2O_3）的问世，再到 80 年代后期激光二极管（LD）飞速发展和 90 年代掺钕钒酸钇晶体（Nd：YVO_4）研制成功，使以激光晶体为基础的全固态激光器的发展和实用化进入新时期，同时也为超短、超快和超强激光提供了材料基础，并渗透到各个基础研究和从工业加工到现代军用激光技术等应用学科领域，激光晶体的研发因而具有重要的意义，各大国均投入巨资进行研究。为适应现代激光器向高功率、短脉冲、复合化、小 / 微型化发展要求，激光晶体也由传统材料（Al_2O_3、YAG、YVO_4 为基质的三大基础激光晶体）向氟化物、硫化物等非氧化物或混合组成基质拓展，激活离子包含了从稀土离子到更多种过渡金属离子，同时，对传统激光光电材料的尺寸大型化和微结构两极化、光学质量和性能的极致化、成本低廉化等方面提出了更高的要求。经过 40 多年的发展，已研究过的激光晶体在几百种以上，其中包括氟化物、复合氟化物、氧化物、复合氧化物、无机盐类、自激活、自倍频、色心等系列激光晶体。

1. 若干行业对激光产品的需求和激光晶体领域发展趋势

激光产品在医疗（美容、治疗等）、军事（雷达、测距、定向武器、导弹、航空航天、电子对抗等）、激光打标（激光焊接、激光热处理、激光切割、激光打孔等）和激光雕刻、激光加工设备等众多军工和民用产品行业有重要的意义，并在近年呈上升趋势。根据中国光学光电子行业协会的统计，2012 年，这些行业的国内激光产品的销售规模约 60 亿元人民币。激光晶体因此有着很大的市场需求量。

在传统激光晶体发展的同时，高效率、大功率输出和宽调谐等新型激光晶体将得到

进一步研究与应用。同时，随着超大型晶体激光器的发展，大尺寸、高质量的激光晶体研制也将成为主流。激光晶体发展趋势包括：① 继续发展连续高功率和高平均功率的激光晶体（1μm 波段），如 Yb：YAG 等，面向先进制造技术、激光武器等应用领域；② 重点发展近红外区 690 ~ 1800nm 波长范围的可调谐激光晶体，面向人眼安全、遥感、光通讯、医疗等应用领域；③ 深入研发面向全色显示、光刻等应用的蓝绿紫和可见光激光晶体；④ 重新研究和评价适用于激光二极管泵浦的激光晶体。

2. 国内外激光晶体的研发进展、对比和展望

YAG 类激光晶体是获得广泛应用的三大"基础激光晶体"之一。最近随着大功率激光器的迫切需求，更高功率的 Nd：YAG 成为开发热点，其研究重点集中在更大尺寸高品质晶体的生长和器件装配方面。目前美国能够生产的大尺寸 Nd：YAG 晶体直径达 100mm、长度大于 200mm，其光学均匀性 0.1 λ /in（1in ≈ 2.54cm），浓度均匀性在 ±10% 以内，并获得 100kW 的高能激光输出。Yb：YAG 激光晶体具有高掺杂浓度不发生猝灭，光转换效率更高等优点，对实现激光器小 / 微型化、集成化意义重大，美国、德国等将其视为发展高功率激光的一个主要途径。目前德国研制的 Yb：YAG 盘片激光器的输出功率达到 15kW，并应用于激光加工系统。

氟化钇锂晶体（RE：YLF_4，RE=Nd，Yb）是高功率激光器中常用的调 Q 工作振荡器的工作物质，能够提供高稳定、高光束质量的纳秒脉冲种子光源，在锁模激光器方面有着很好的应用前景。美国公司已能够生产的直径达 60mm、长度达 150mm 的 Nd：YLF 晶体，采用将多片浸入折射率匹配液的 Nd：YLF 晶体腔内串接技术实现了 60kW、光束质量为 2 倍衍射极限的激光输出。随着 Yb 掺杂激光器的发展，Yb：YLF 激光器也进步迅速。其发射波段范围 920 ~ 1080nm，由于其发射谱线较宽，近几年的研究主要集中在调谐激光器方面。意大利在掺杂 30% 的 Yb：YLF 激光器实现了调制范围为 1022 ~ 1075nm 的激光输出，其连续输出功率达到了 1.15W，准连续输出功率达到了 4W，是迄今 Yb：YLF 输出的最大功率。Yb：YLF 的同系物如 Yb：LuLF、Tm：Ho：LuLF 也具有和 Yb：YLF 相似的性质，并预计 Yb：LLF 也应该有较好的激光特性，为人们关注。国际上 YLF 晶体研究的另一个重点是键合掺铥氟化钇锂（Tm：YLF）晶体，在 Tm：YLF 晶体两端通过扩散键合技术复合上不掺杂 YLF 晶体，可有效提高 Tm：YLF 晶体的导热能力，明显提高其抗激光损伤能力。是主要的高功率中红外 OPO 固体激光晶体。美、俄等国家均实现了键合 Tm：YLF 激光晶体的产品化，并且在武器装备中得到应用。

掺钛蓝宝石激光晶体（Ti：Al_2O_3）具有波长可调谐、受激辐射截面大、激光损伤阈值高等优点，用其制备的激光器的脉宽已发展到几飞秒（6.5fs），峰值功率达到太瓦（pW），在核聚变（ICF）、物理、化学及生命科学等领域具有广阔的应用前景。美国 LLNL 实验室采用了三块大尺寸片状钛宝石晶体（两块约 100mm，一块约 80mm）作为放大器，已获得了 430fs、1.3pW/cm^2 的激光辐照强度，超过了产生等离子体要求阈值的 1000 倍。大尺寸、高光学均匀性、高掺杂浓度的钛宝石激光晶体，对于发展超短、超快、超强激光器具有重

要意义。欧洲已宣布建设“超强雷射构造计划”项目（Extreme Light Infrastructure European Project），未来要建成峰值强度超 200 pW、功率密度超 $10^{25}W/cm^2$ 的超强激光基地，这要求高质量钛宝石晶体口径要达到 150mm 以上。2010 年报道，美国采用温梯法生长出毛坯直径达 200mm 的钛宝石晶体，经加工获得口径 170mm 钛宝石元件。2012 年，乌克兰晶体研究所采用水平定向结晶法生长出尺寸为 100mm × 150mm × 40mm 的钛宝石晶体。

双钨酸盐 $KRE(WO_4)_2$ 类晶体是很好的拉曼晶体材料。掺 Nd/Yb 的双钨酸晶体在人眼安全的自拉曼激光输出方面取得了良好的激光输出结果，显示了良好的应用前景。掺 Yb 的钨酸盐晶体，具有吸收系数大（可达 $40cm^{-1}$）和发射截面大的特点，其吸收峰的中心波长位于 980nm 附近，荧光谱的带宽也比较宽。用钛宝石和 LD 泵浦 Yb：KYW 和 Yb：KGW 的斜效率分别高达 86.9% 和 78%。该类晶体在输出功率和脉冲宽度等方面已经达到了飞秒激光器的使用要求。

掺 Yb^{3+} 的具有磷灰石结构 Yb：SFAP，Yb：FAP 和 Yb：SBFAP 等，其光谱性能优良，具有泵浦阈值低、增益大和效率高等优点。美国、法国和日本等正在设计用其作为新一代巨型激光器热核聚变固体激光增益介质。美国的 Lawrence Livemore 实验室多年来对这类晶体进行了系统的研究，陆续报道了 Yb：FAP，Yb：SFAP 和 Yb：SVAP 等晶体的生长和激光性能。用连续钛宝石激光泵浦 Yb：FAP、Yb：SFAP、Yb：SVAP 晶体，其最低泵浦阈值 / 最高斜效率分别为 21.3mW/79.1%、30.1mW/71.5%、46mW/61.4%；用 LD 泵浦 Yb：SFAP 获得了 75mW 的激光输出，斜效率为 78%；等等。

红外激光晶体的研究意义重大。中、远红外波长的激光可借由直接激射中远红外激光晶体或中远红外非线性晶体获得。其中红外激光晶体采用激活离子主要有 Tm^{3+}、Er^{3+}、Ho^{3+} 等和激光基质材料 YAG、YAP 和 LYF 等。国外最近的研究发展趋势是面向人眼安全、遥感、光通讯、医疗等应用的红外激光晶体。

从国际上看，其他列入研究范围的激光晶体还有各种钒酸盐晶体、Nd：LSB 晶体、YAP 晶体等，这些晶体具有各自不同的特性，不同程度地吸引着研究人员不断探索其可能的应用领域和价值，希望能够实现其在激光领域的应用突破。

对比国际上的激光晶体研制和发展，我国在一些方面可以保持和国外的同步发展，如 Yb：YAG 晶体获得了千瓦级的激光输出；生产的 Nd：YLF 晶体直径达到 35mm，长度达 100mm 以上，获得数十千瓦的高能激光输出，实现高能固体激光器小型化；目前，国内钛宝石晶体生长直径尺寸达 120mm；从 2012 年开始，中国科学院上海光学精密机械研究所（简称中科院上光所）又开展了热交换法直径 200mm 钛宝石晶体生长，已经获得较大进展，可望应用于我国超强、超快激光系统中；我国 Nd：YVO_4 晶体批量生产技术的突破促进了 Nd：YVO_4 / KTP 光胶技术的发展和小型全固态倍频激光器产业化及其广泛应用；等等。这些晶体在相当大程度上能够满足国内军民品激光装备的需求。但是相当一部分特殊的、高性能激光材料仍然需要从国外进口；在新波段和新概念材料方面缺乏自主创新，与美、德、日、法、俄等国家在新材料制备技术存在较大差距；一些大功率激光器用基础材料（如大尺寸、高光学质量的 YAG 晶体和红外激光晶体）基本从国外进口。广泛应用

和大量生产的 YAG 晶体的激光效率与美国约有 15%的差距；调 Q 材料的抗激光损伤和新构型应用还有较大差距，新型调 Q 材料（如 Co：铝酸镁镧，Co：尖晶石等）刚跟踪国外发展开始预研。但经过几十年的研究，我国激光晶体的研发已经具有很好的基础，并有一支很好的研发队伍，在国家的支持下，一定可以获得大的发展，满足我国科技、国防和国民经济发展的需求。

（五）多晶衍射研究进展

多晶（粉晶或粉末）衍射是以晶粒随机取向的大量晶体材料对 X 射线、中子束或者电子束进行衍射，得到衍射数据，用于分析和表征多晶材料结构的测试方法。多晶衍射具有样品适应性好、实验简捷无损、数据精度高等特点。任何固体样品，无论是晶相还是非晶相，无论是单一组分还是复杂体系，均可以通过粉末衍射了解基本的结构信息。由于自然界存在的和人工合成的绝大多数固体材料是多晶体，多晶衍射的各种应用目前已深入到了科学和生产领域的诸多方面，并成为研究材料结构或控制产品质量的最常用技术手段之一。

多晶衍射很早就被用于晶态材料的物相分析和鉴定，现在依旧是其最重要的应用之一。随后，多晶衍射在晶胞参数的精确确定以及结构缺陷的分析等方面也得到了很大发展。20 世纪 60 ~ 70 年代以后，Rietveld 提出的采用粉末数据精修晶体结构的方法，使得粉末衍射在结构分析中的作用更为强大。目前，Rietveld 方法不仅应用于结构精修，而且也扩展到无标相定量分析，乃至结构从头解析等各个方面，中子和 X 射线粉末衍射在晶体结构、磁结构的分析研究也发挥着日益重要的作用。同时，得益于高分辨 X 射线衍射仪的问世以及同步辐射源和中子衍射的应用，当前复杂材料粉末衍射图谱的分辨率和数据的完整性都有了很大的提高。在其他研究方法（例如电子显微学解决部分相角）的辅助下，该技术可被用于大分子结构的解析。而利用同步辐射光源，对结构更加复杂的蛋白质样品进行多晶结构解析正成为当前国际上多晶衍射研究领域的前沿和热点。多晶衍射在表征材料微结构方面获得巨大的进步。通过将衍射数据与由其他实验获得的物理模型相结合，人们可以获取包括样品中衍射区域的形状，样品中位错或其他类型的缺陷密度和分布，以及样品中弹性晶格畸变分布等重要信息。多晶衍射也适用于非常规条件（高温高压等）下的样品的测量，可用于原位观察化学反应、高温高压下的物相变化以及一些其他更复杂的矿化过程等。X 射线衍射和散射等技术可以无损检测薄膜的结构及变化、界面与表面状态、界面成分扩散、应力状态、厚度等。

随着硬 X 射线自由电子激光的问世，研究者可用纳米尺度的多晶样品来获得类单晶衍射的高精度数据，解析出低于目前“晶体分析极限”几个量级的复杂结构，推动结构分析从晶体向“单分子”或者“单颗粒”演变，拓展人们对物质形态和性质的整体认识。另一方面，应用 HXFEL 的脉冲性质，可以在亚纳米尺度的空间分辨上研究飞秒时间尺度的超快动力学过程，这将带来物质科学和生命科学以及核技术领域的重大变革。

1. 多晶衍射学科的前沿和发展趋势

已如前述，多晶衍射有着众多的应用。以下仅就若干研究亮点给予评述。

（1）矿物研究应用

近3年来，我国申报的汉江石等16种新矿物被国际矿物学会新矿物命名委员会批准，其中11种完成了X射线衍射和晶体结构的测定[15]。汉江石被选为“2010年度十大地质科技进展”[16]。随着粉晶X射线衍射结构分析技术的进步，越来越多过去无法研究的微量、粉末矿物样品的结构得到了解析，由此发现了一些新的矿物和全新的结构，如罗布莎矿、水碳铝锶石、和天然准晶矿物Icosahedrite。西藏罗布莎蛇绿岩型铬铁矿床中地球深部的特有矿物种群的发现，是我国学者对矿物学研究的又一贡献。利用微量样品粉晶衍射测试，共发现了60 ~ 70种该区的矿物种族，其成因问题已引起国内外学者的巨大兴趣。

（2）材料科学的研究

系列铁硒基高温超导体的研究：$A_xFe_{2-y}Se_2$（A=Cs，Rb，Tl/Rb，Tl/K）系列超导体存在30K超导转变和44K超导转变，对其超导相的指认一直存在争议，中国科学院陈小龙研究员等人利用新的液氨法工艺，在低温下制备出该体系的两个超导单相，通过粉末XRD衍射得到产物晶格常数c随钾名义含量的变化趋势图，再结合物性表征，证明钾插层FeSe化合物中至少存在两个具有完整FeSe层的$ThCr_2Si_2$结构超导相：$K_{0.3}Fe_2Se_2(NH_3)_{0.47}$对应于44K相，$K_{0.6}Fe_2Se_2(NH_3)_{0.37}$对应于30K相，其超导转变温度主要取决于钾的含量。其亮点在于$K_xFe_2Se_2$体系超导相随钾掺杂量的变化不连续，不同于铜基或铁砷基超导体呈现的“dome”形状。该工作澄清了钾铁硒体系中超导相的成分和结构，为今后进一步的研究奠定了基础。

Dy-Fe-Al体系的相图：Dy-Fe-Al体系由于其潜在的永磁性和磁制冷应用而受到广泛关注，梁敬魁院士等人最近利用X射线粉末衍射技术并归纳前人结果得到该体系有5个三元化合物、10个二元化合物、21个三相区[17]。该相图的获得对进一步研究Dy-Fe-Al体系具有指导性意义。

功能材料超弹性研究的重大突破：石油大学崔立山等采用Nb-NiTi的共晶相变及常规冶金方法，制备了Nb纳米线/NiTi记忆合金原位复合材料，利用原位高能X射线衍射技术，在国际上首次证实采用柔载界面可实现应力诱发马氏体相变基体中纳米线的本征力学性能。通过纳米线超大弹性应变与母相态NiTi基体相变（点阵切变）应变匹配的设计，使大块Nb纳米线/NiTi SMA复合材料呈现优异结构与功能特性，其中，弹性应变超过6%，弹性模量约为26GPa，屈服强度高达1.65GPa，阻尼性能高达0.05，填补了传统三大类材料（金属、陶瓷及高分子材料）力学性能的空白区。

中子衍射在负膨胀材料中的应用：北京科技大学邢献然等综合使用中子衍射等手段，发现在钛酸铅基钙钛矿化合物中，其负热膨胀的真正成因是由于“铁电热致收缩”。作为一种全新的负膨胀形成机理，铁电热致收缩的发现进一步拓展了人们对该领域的认识。随后的研究发现自发极化所产生的铁电体积效应在铁电体中普遍存在，利用纳米尺寸效应调

控铁电性，近期成功地实现了热膨胀系数从负到零，以致正膨胀的调控。

（3）多晶数据结构解析进展

随着对结构解析认识的深入和计算机技术的进步，多晶法粉末解析技术并已成为结构解析的重要方法之一。近年来，已应用于很多重要材料体系，促进了相关研究的快速深入发展。国内如林建华等人较早的将该方法应用于硼酸盐领域，解析出了一系列组成多样、系列化合物的结构。同时，随着更高精度粉末衍射数据的获得，粉末衍射结构表征可用来获得很多传统上难以由实验手段检测的结构信息，如近期武莉等人通过粉末结构精修，明确了 $KSr_4(BO_3)_3$ 中掺杂离子所占据的具体格位及实际掺杂量[18]。

X 射线衍射与中子衍射相结合，已经成为物质科学研究和新材料研发的重要方法。例如在铁基超导体结构表征方面，多晶衍射起到了主导性作用。陈小龙等人率先使用粉末 X 射线衍射确认了 $K_{0.8}Fe_2Se_2$ 超导体的平均结构[19]，鲍威及其合作者通过粉末中子衍射发现了该超导体中由 Fe 空位有序化引起的超结构及在此超结构基础上诱导的反铁磁有序结构等。戴鹏程等通过粉末中子衍射研究了 LaOFeAs 和 $LaO_{0.92}F_{0.08}FeAs$ 的结构随温度的变化，发现化学掺杂有效抑制了低温下的结构相变。黄清镇等人通过中子多晶衍射，确定了“1111”型和“122”型的铁基超导体的母体基态是一类巡游电子反铁磁不良导体，其磁结构都为共线型的反铁磁结构；等等。

复杂无机材料结构解析：新的结构解析方法的出现（charge flipping，结合电镜等）和光源进步（同步辐射光源）使得粉末法结构解析水平大大提高高度。如 $Mg(BH_4)_2$ 的结构和一些晶胞原子数上千的硅酸盐如 ITQ-43 等复杂分子筛化合物的结构的粉末解析。

（4）蛋白质晶体粉晶结构解析

最近几年，高分辨同步辐射粉末衍射数据的使用以及新的分析方法的提出，使得粉末衍射方法应用蛋白质微晶的研究成为可能。粉末衍射作为现有的单晶衍射解蛋白质结构研究的有效补充，对于蛋白质的结构精修，蛋白质中不同相的鉴定等具有重要意义。如已经使用粉末衍射实现了肌红蛋白、T3R3 胰岛素、SH3.2 域以及一系列血清蛋白等蛋白质结构的结构精修，最近使用粉末衍射方法已经揭示了微晶人胰岛素和尿酸氧化酶具有多达六种不同相的多晶型。

除了上述成果，我国学者在薄膜、固液界面研究、工程材料应力和织构、合金超弹性等诸多方面的研究都采用 X 射线衍射或中子衍射获得了很多成果。

2. 硬 X 射线自由电子激光多晶衍射

2009 年出现的 X 射线波段的自由电子激光，是新一代超亮光源，其亮度超过同步辐射达九个数量级。在国际上已经证实自由电子激光可以用于蛋白质微小晶体或病毒颗粒的衍射数据收集并获得结构。X 射线自由电子激光衍射技术的发展为解决大分子样品结晶的困难提供了新思路。同时，也预示着人们可以以微纳米尺度的空间分辨能力研究飞秒时间尺度的超快动力学过程，这必将带来物质科学、化学和生命科学领域的一系列重大变革。

3. 多晶衍射数据库和软件

国际衍射数据中心粉末衍射数据库（ICDD）是国际上四个晶体数据库之一，主要收集X射线粉末衍射图谱。目前，粉末衍射文件中包含了多达594000条材料数据条目。每一个数据条目都包含有衍射、晶体学、参考文献和实验、仪器、样品条件，以及按通常的标准格式精选的物理性质。ICDD已经拥有了超大数据量，全面覆盖材料领域。国内的陈小龙组和林少凡组多次因其对ICDD贡献突出而获得该组织的资助和表彰。

粉末晶体结构测定已经获得了长足的发展，但粉末衍射法测定晶体结构依然不是常规晶体结构测定方法。粉末结构解析不仅需要解析者的技巧，同时需要好的软件，例如ESPOIR、EXPO、FOX、PSSP、SHELX、SUPERFLIP、TOPAS。直接空间解析方法正逐步成为目前粉末结构解析发展的主流。同时，基于这些算法（Mont Carlo、综合优化Rwp和系统势能、模拟退火法、遗传算法等）开发的EXPO-2000、Endeavour、ESPOIR、EAGER、PSSP、PowderSolve等程序。

我国在多晶软件开发方面，有陶坤等人研发了集衍射仪控制、数据收集、处理于一体的软件包，已通过鉴定，并获得很好的应用；董成等开发了的PowderX、LAPODS、GENEFP、GEST等程序，其中PowderX使用方便，具有数据平滑、扣除背景、扣除$K\alpha_2$、寻峰、指标化，模拟计算衍射图、晶格参数精修和文件格式转换等等多种功能；李晖等人研发了Rainbow软件包，主要用于从衍射数据提取结构因子、利用最大熵法合成电子密度分布，该软件包界面友好，并具有三维电子密度视图功能；等等。

4. 国内外研究进展比较

我国粉末X射线方面的研究已取得了长足进步。目前，针对各种材料结构研究，全国大专院校、科研院所购置了大量先进的粉末X射线分析仪器设备，使整体研究水平有了明显提高，在大多数研究领域，已经接近或达到了国际先进水平，部分领域甚至达到国际领先水平。但是，目前国内从事如薄膜粉末射线分析的新方法、新技术等深层次研究人员偏少，并且我国在粉末射线研究领域具有自主知识产权的新成果少之又少。对纳米薄膜以及超薄薄膜（几个原子或一个原子层厚）新材料可以进行表征的新技术、新方法几乎处于空白，严重制约了我国在这些新材料领域研究的进展和水平；我国矿物X射线衍射研究相对落后，人力、物力投入不足；在分析软件方面，国内的发展亦严重落后于国外。

5. 展望与对策

为了提升我国多晶衍射研究在国际上的地位和水平，我们建议：① 大力培养从事多晶衍射研究的人才，倡导和鼓励在多晶衍射的新方法、新技术、新程序等方面深入钻研和攻关，对于这些需要积累的基础研究，建议国家有关部门从经费上给予大力支持；② 促进衍射仪器设备的国产化、形成具有自主知识产权的技术，打破国内市场为少数国外仪器公司统治的局面，以期在国际上占有一席之地；③ 开展极端条件下的物质状态与变化的

研究，这一领域与材料、地球内部结构、矿物形态与演变等密切相关，是近来备受关注的研究领域，应当加强；④ 推动粉末衍射方法的工业应用，在基于X射线衍射定性分析的基础上，开展相定量分析工作，建立研究方法；⑤ 积极鼓励多学科交叉研究，将实验室 X 射线技术与同步辐射 X 射线和中子衍射技术相结合，开展晶体结构到磁结构、平均结构到微结构的深入研究，探讨性质与结构的关系，为新结构、新功能体系的探索提供指导；⑥ 积极参与我国第三代同步辐射在多晶衍射和能谱研究领域的新技术研究与开发，以期使我国多晶衍射方面的研究与国际接轨，在科学的前沿领域有独到的发现和贡献。

（六）电子显微学研究进展

近 10 年来，球差矫正器和能量单色仪的运用，使电子显微镜的空间和能量分辨能力达到亚埃和 0.01 ~ 0.1eV 的水平。电子显微镜的电子光学系统将得到继续的改善，但最终限制电子显微镜分辨率的决定因素是原子的散射能力。未来电子显微镜硬件最大的突破将来自于电镜色差的矫正，能够利用每一个单一能量的电子来成像和做成分分析，将使得电子显微镜的成像和分析能力达到接近理想的状态。

传统上，电子显微镜主要的功能是进行结构和成分的分析，这种被动的研究方式亟待改变。纳米科技的最终目的是在原子和分子的层次上可控地进行制造，其发展必然包括对单个纳米结构的观察、表征和物性测量，以及纳米精度的加工。因此，电子显微学一个重要发展方向是将电子显微镜和扫描探针显微镜结合起来，使得人们可以利用纳米探针对所观察的纳米尺度样品进行操纵，从而将电子显微镜扩展成为功能强大的纳米实验室，开展许多传统电子显微镜中所不能开展的研究，特别是单个纳米结构或器件的电学、力学、光学性质的测量。

建立在冷冻电子显微技术、低剂量辐照技术和电子显微三维重构理论的基础上的冷冻电镜三维重构是结构生物学的主要研究手段之一，可以获得超大分子复合物的三维结构，并且一般能达到纳米分辨率，是目前研究大尺度分子复杂体系高分辨率结构的有效方法，处于快速发展中。电镜三维重构和电子衍射也已发展成为由微小晶体测定晶体结构的重要方法。

1. 物质材料科学中的电子显微学和电子晶体学研究前沿与发展趋势

近年来，像差校正迅速将电子显微镜分辨率提高到亚埃尺度，同时也基本消除了相位衬度的离域效应，提高了显微图像的信噪比，为研究缺陷的原子构型和探测轻原子提供了有利的条件；像差校正电镜允许更大的上、下极靴之间的空间，给设计和建造各种原位样品台提供了可能；像差校正有助于形成亚埃尺度的电子束斑和强电子束流，这对高空间分辨研究有巨大优势；像差校正也利于使用低加速电压，减小 knock-on 辐照损伤。像差校正在高分辨电镜中实现以来，在晶体结构与显微结构、低维材料结构和性质、纳米尺度的加工和操控等研究中获得了广泛应用，对材料科学的发展产生了深远影响。

（1）材料的显微结构研究

铁电畴界结构：铁电材料的极化反转是以畴壁运动的方式完成的，因此铁电畴壁的原子构型、畴壁宽度等精细结构信息是理解和调控铁电材料性能的重要参数。贾春林等应用像差校正电镜直接观察到 PZT 铁电材料中的极化位移[20]，在原子尺度直接测量畴壁的极化分布，对铁电物理和器件小型化的研究提供了重要数据。

氧化物的表面结构：金属氧化物表面一直是表面科学研究的难题。清华大学北京电子显微镜中心在亚埃尺度直接分辨了 Co_3O_4 催化剂颗粒的（111）表面的钴原子和氧原子[21]，并精确测量了表面的原子构型，原子位置测量精度达到皮米量级。研究还表明，像差校正电镜也是研究氧化物的表面二维相变的有效方法。结合第一原理计算，发现了氧化锌的表面双稳态，并确定了表面结构相变的临界形核尺寸与界面迁移能[22]。

单层氮化硼中的单个杂质原子成像：单层六方氮化硼是石墨烯的等电子化合物，是绝缘体。其低压像差校正 STEM 环形暗场像，基本上亮点与暗点交替排列，分别对应 N 原子与 B 原子。反常的衬度则清楚地揭示了碳与氧等单个杂质原子。

（2）原位电镜研究

现代电子显微镜可以装备成为纳米实验室，以近原子精度开展纳米结构加工、操控，结构和成分分析，或装备原位物性测量的综合系统。将扫描探针显微镜与电子显微镜的结合建立的纳米实验室，可实现的可变参量包括电场、温度、光场、力场以及局域的化学环境。可以进行形貌、结构和成分的分析；进行原位操纵和简单的电学性能测量；开展纳米器件的场效应测量和纳米力学谐振系统的共振测量；引进有限的气体或液体，在电镜中原位进行材料生长研究，对纳米材料或器件表面进行修饰或对其所处环境进行控制，探索新型纳米传感器件；等等。结合电子显微镜的高空间分辨能力和压电陶瓷控制的纳米探针的原子尺度操控能力及物性特别是电学和力学性能的测量能力给纳米实验室的发展带来了巨大的机遇和挑战。如清华大学朱静院士研究组通过纳米线材料的共振试验测量得到的 ZnO 纳米线杨氏模量对于纳米线直径的依赖关系。北京大学研究组利用扫描电镜的纳米空间分辨率，可以方便地确定单个 ZnO 纳米线的几何位置和取向。利用电子束的成像功能，可以精确地控制 CL 的激发位置，通过压电陶瓷控制的纳米探针系统精确地控制 CL 探测器相对纳米线和激发点的取向。不同位置和角度的探测器可以探测到不同的激发模式。这些结果为进一步系统研究纳米结构的光电等性质和发展新原理纳米器件打下了良好的基础。

（3）三维晶体结构确定

电子晶体学在近年来有迅速的发展。电子晶体学有着自身的优势：电子衍射束可以被磁场或静电场会聚形成材料在正空间的图像，从而保持部分结构因子的相位信息；电子与材料的相互作用比 X 射线要强上万倍，因此可以从很小的纳米晶体得到单晶电子衍射。利用这两个优势，电子晶体学在三维复杂结构的确定中有了长足的进步。

利用高分辨透射电子显微镜图像的三维重构并不局限于大分子晶体，也包括普通小分子晶体，如氧化物、金属间化合物、沸石分子筛等。该方法从不同的晶体颗粒上得到材料

在几个主轴方向上的高分辨电镜照片，在每个照片中选取薄区做傅氏变换得到晶体在倒易空间中多个截面的信息。利用倒易空间中衍射点强度的对称性和相位关系确定空间群，然后由多个二维倒易空间截面可以重构出三维倒易空间。由这个三维倒易空间作反傅氏变换回到正空间可以得到电势分布图，高电势位置对应于原子位置。除了确定原子位置，该方法也可用于介孔有序结构的确定，如介孔二氧化硅和介孔碳材料等。

三维电子衍射技术的快速发展，使得纳米材料的晶体结构解析成为可能。电子晶体学和粉末X射线衍射技术优势互补，这两种技术的结合可用以确定复杂结构。例如部分结构因子的相位信息可以从高分辨电镜照片中提取，以此出发可以推出粉末X射线衍射中所有衍射峰的相位。由于电子衍射没有粉末衍射中的重叠问题，利用粗略的电子衍射强度解决粉末衍射中的重叠问题也是解决复杂结构的有效方法。灵活地应用电子晶体学和X射线晶体学各自的优点，更为复杂的问题可以得到解决，这也是现在电子晶体学应用发展迅速的一个方向。

2. 生命科学：国际上冷冻电镜三维重构技术的进展

冷冻电镜三维重构是结构生物学的主要研究手段之一，可以在纳米分辨率上获得超大分子复合物的三维结构。这一领域近年来在样品制备、仪器性能和数据收集处理自动化水平、图像处理技术、计算规模和能力以及重构结果分析处理技术上，均取得了重大进展。冷冻电镜三维重构技术也是目前研究大尺度分子复杂体系高分辨率结构的有效方法。

针对样品不同特点，冷冻电镜三维重构技术大致可以分为螺旋重构、二维电子晶体学、单颗粒三维重构和电子断层三维重构四种不同的方法。

（1）螺旋重构

具有螺旋对称性生物大分子如微管蛋白或肌动蛋白、细菌的鞭毛系统、双链DNA系统以及烟草花叶病毒衣壳系统，可对平行入射的电子波产生衍射现象，可以通过类似晶体学的方法解出其三维结构。如乙酰胆碱受体膜蛋白的4Å分辨率的三维结构、像细菌鞭毛的4Å分辨率结构、微管的4Å分辨率结构、肌动蛋白丝6.6Å的三维结构都是通过对螺旋样品的衍射技术得到解析的。对肌动蛋白的结构进行细致的分析，发现了肌动蛋白在组装前后的构象变化[23]。

（2）蛋白质电子晶体学

蛋白质特别是膜蛋白，由于其天然处在生物膜的二维环境下，容易形成二维的晶体。电子波照射到二维晶体上时发生衍射，衍射点的振幅可以通过衍射图直接测定，相位可以根据二维晶体的电子显微图像来确定。然后通过逆傅立叶变换获得该二维晶体中蛋白质分子的密度投影图。通过倾斜二维晶体来获得其在不同角度下的投影图，这些投影图在经过三维重构之后就获得二维晶体内蛋白质分子的三维密度图，从而解析出该蛋白的三维结构。已有众多的膜蛋白的三维结构是通过蛋白质电子晶体学解出，最成功的例子是水通道蛋白AQP的结构研究，已获得分辨率1.9Å的二维晶体结构，揭示了膜蛋白水通透性的分子机理和膜蛋白与膜脂分子的相互作用[24]，这是蛋白质电子晶体学领域的里程碑。

（3）单颗粒三维重构技术

是目前应用最为广泛的技术，主要适用于具有全同性的生物大分子的结构解析。蛋白质等生物大分子在冷冻溶液中，具有全同的三维结构，只是方位取向不同，利用透射电镜采集这些颗粒分子的投影图像，通过图像处理计算出这些投影颗粒的空间取向，然后进行三维重构计算获得该颗粒分子的三维结构。

在单颗粒分析中，投影颗粒空间取向的精确求解是获得高分辨率三维重构结构的关键所在，已发展了不同的算法来克服电镜原始图像的低信噪比并准确计算每个颗粒的取向，如等价线方法和投影匹配方法等。病毒颗粒有较高的对称性，其颗粒取向求解比较准确，因此在解析病毒的三维结构方面取得了巨大的成功。如轮状病毒内衣壳蛋白 VP6 颗粒的 3.8Å 的结构、质型多角体病毒 3.9Å 的结构、人腺病毒的 3.6Å 结构等。这些结果使得人们可以揭示病毒内部组装的复杂机制。分子伴侣素等具有中等对称性的大分子复合物的单颗粒三维重构研究近年来也取得了重要进展，可以获得 4Å 分辨率的结构。在对没有对称性的颗粒分子研究中，核糖体是一个典型。早期获得 15 ~ 25Å 左右分辨率的电镜结构对后来核糖体晶体结构的解析起到非常重要的作用。近年来，核糖体 7Å 以上高分辨率结构被报道。随着图像处理和分析技术的发展，单颗粒三维重构方法还可以对同时捕捉大分子复合体的不同构象状态，勾勒出该分子颗粒的动态构象变化，即时间分辨率的冷冻电子显微三维重构。

（4）电子断层三维重构

对更加复杂的生物体系的结构进行研究，如线粒体、染色质、高尔基体等的电子显微方法叫做电子断层扫描三维重构技术。该方法研究尺度很大，分辨率为 5 ~ 20nm，可以对细胞器、亚细胞组装体甚至整个细胞的三维超微结构进行重构、观察和分析。如 Wolfgang Baumeister 等用该技术获得了真核细胞 Dictyostelium 的三维结构，其分辨率达到了 5 ~ 6nm，并在原位对核糖体和 26S 蛋白酶体等大分子复合物进行了定位观察[25]。进一步发展的三维密度图的分子识别、分类与平均技术可将分辨率从 5nm 提高到 2nm 左右，弥补了活体细胞或细胞器三维结构与离体生物分子高分辨率结构之间的沟壑，使人们能够获得生物大分子复合体在细胞内部的天然结构[26-29]。

复杂生物大分子复合体的不稳定性和动态性是样品制备、图像采集和图像分析处理方面的瓶颈，制约了冷冻电镜三维重构技术的发展。最近在样品制备方面，将密度梯度离心与梯度化学交联结合的方法 GraFix，有效解决了核糖体等生物大分子复合体的不稳定性问题，而应用非变性胶技术来制备低温电镜的样品，可以解决低丰度复杂生物大分子复合体的样品制备问题。在图像采集方面，直接电子探测器极大提高低温电镜的成像质量和保存照片中的高分辨率信息；由于直接电子探测器的成像速度很快，可以将曝光过程以电影形式记录，这使得人们可以对曝光过程中的大分子漂移进行校正，从而进一步提高成像质量。在图像分析处理方面，将统计学的方法引入到冷冻电镜的图像处理中，有效处理了复杂生物大分子复合体的动态构象问题。这些进展和突破都将有效地促进对复杂生物大分子复合体的电镜三维重构分析，从而最终实现其近原子分辨率的解析。此外，超高分辨率光

学显微技术与高分辨率的电子断层三维重构技术的成功融合和关联将最终实现对复杂生物大分子复合体在细胞环境下的结构动态分析。

3. 生命科学：国内冷冻电镜三维重构技术的发展

我国在应用冷冻电子显微三维重构研究起步比较晚，20 世纪 80 年代由中国科学院生物物理研究所的徐伟教授和中山大学的张景强教授建立并开展相关研究；随后清华大学的隋森芳教授开始了多年的电子晶体学和单颗粒三维重构研究，在对大肠杆菌蛋白转运SecYEG-SecA 系统、细胞内囊泡转运系统相关蛋白、大肠杆菌分子伴侣酶 DegP 以及对大肠杆菌 Mg 离子通道蛋白的结构研究等方面做出了出色的工作。北京大学的尹长城教授研究组研究了戊肝病毒的冷冻电镜结构[30]。近五年，我国的冷冻电子显微三维重构的研究得到了快速发展，出现了众多以青年学者为带头人的冷冻电镜研究团队，获得出色的研究成果，如二十面体病毒的高分辨率结构[31-34]、核糖体组装中间态的结构[35, 36]、分子伴侣的高分辨率结构[37-39]、囊泡转运 SNARE 复合体解离因子的高分辨率结构[40]以及三维重构算法的研究[41, 42]。

在冷冻电镜三维重构技术研究平台的建设方面，中国科学院生物物理研究所的生物成像中心集成了超分辨率光学显微技术、冷冻电子显微技术、三维重构技术、低温扫描微加工技术、单分子荧光成像技术、原子力显微技术、光—电关联显微成像技术以及一系列生物显微成像样品技术，极大促进了相关生命科学前沿研究的进展，成为我国生命科学基础研究的重要支撑平台。上海和北京目前正在建设国家蛋白质科学研究基础设施南方中心和北方中心，在这两个蛋白质科学研究中心建设的项目中，冷冻电镜三维重构技术被纳入重点建设的内容。

4. 挑战与机遇

由于历史和经济的原因，我国在整体水平上较国际发达国家尚有不少差距。但是在我国近十年科技事业蓬勃发展的大态势的推动下，我国学者在一些新兴的研究领域已经取得了很好的成绩。

随着像差校正电镜的逐渐普及，它们在高分辨电子显微学和分析电子显微学领域的优势将为晶体结构与缺陷的研究带来巨大的机会。预计会在催化剂的表面结构、材料内界面的精确结构、合金强化相析出的初期结构等领域取得较大进展。随着我国纳米科技研究的不断深入和经费以及人力的投入的不断加强，对纳米结构进行高的空间、时间和能量分辨率的表征正在成为可能。从仪器发展的角度来讲，这相当于增加了若干包括电场、光场、力场、化学环境等坐标，极大地拓宽了电镜的应用范围，同时也使得电镜较为被动的研究变得更为主动。更为重要的是相伴而来的方法和技术的发展，关键问题的解决，对于更广泛的交叉学科领域发展的促进。在电子显微镜中集成各类探针和其他显微技术对我国的尖端设备的精细加工提出了严重的挑战。可以预见在未来的 5 ~ 10 年我们在某些交叉领域，例如纳米光电材料和器件、纳米压电材料和器件等研究领域将做出更多的开创性的贡献。

目前，我国已经具备开展世界一流的冷冻电镜结构生物学研究的新契机。首先，冷冻电子显微术目前依然是一个年轻的学科，亟待发展和完善。我们和国际的起点是一致的。只要我们集中人力和财力，选择若干重点课题进行突破，就有望在这一领域一举领先。其次，冷冻电子显微术的开展耗资巨大，同时还需要投入大量的人力资源开展图像采集和处理工作。欧美国家对科学领域的资金投入增加有限，加之其人力资源昂贵，这在很大程度上限制了欧美国家冷冻电子显微术的发展。我国不断加大的科研投入和丰富的人力资源无疑有着独特的优势。集中优势力量发展基于冷冻电子显微术的生物大分子分子机器的结构与功能的研究，有望使我国的结构生物学水平达到国际领先地位。

（七）药物晶体学研究

药物晶体学（drug crystallography）属晶体学的功能分支领域，是近年来国际上发展的新兴学科，为药学领域广泛重视。药物晶体学是将固体物质结晶状态与药物的临床功能相结合，旨在揭示临床应用中由晶型物质状态变化引起药品的有效、安全与质量变化的科学问题，涵盖了药学和晶体学，为化学、物理学、生物学等多学科交叉研究领域。

固体药物中的多晶型现象称为药物晶型（drug polymorphism），多晶型物质状态不仅可以表现出不同的物理化学性质，更重要的是能够改变药品在临床治疗中的作用、毒副反应、药品质量等。因而药物晶型的研究在药物科学中具有重要的意义。

中国晶体学会于2010年开始筹建“药物晶体学专业委员会”，并于2011年7月25日登记成立。专业委员会旨在解决我国药学研究发展中的相关晶体学科学难题。

1. 我国的药物晶型研究现状

我国药物晶体学的研究起步较晚。2009年出版了第一本药物晶体学专著《晶型药物》[43]，对我国近二十年的药物晶体学数据与文献资料进行了总结，在药物多晶型现象的成因、晶型物质状态对成药性影响、优势药物晶型物质新观念、药物的晶型研究策略与方法、晶型药物物质的稳定性和溶解性、无定型态晶型药物等多个方面进行了论述，促进了该领域的研究和发展。

在国家政策方面，我国国家食品药物监督管理局（CFDA）颁布的化学药仿制药研究技术指导原则中明确规定了仿制药物应与上市原料药的晶型具有一致性或等同性，说明晶型物质状态对药品的重要作用；我国已经将美国FDA颁布的仿制药晶型研究的技术指导原则作为我国晶型药物管理的参照技术指导原则使用；中国药典委员会也拟在我国新版《中国药典》中增加关于晶型药物的质量控制技术指导原则内容，以填补对我国晶型药物质量管理的技术法规不足的现状。

我国目前药物晶型研究领域发展大致有如下几个方面：

1）晶型药物品种的研究，即对药典收载药物、仿制药物和创新药物的多晶型的发现及其疗效和临床作用、药物晶型标准、药物质量控制标准等等的研究和建立。许多药

物都存在多种药物晶型，绝大多数晶型为近年研究的新发现。新上市的国际临床一线药物也都是晶型药物，在药品质量标准中附有药用晶型种类。我国Ⅰ类创新药物 80% 以上存在多晶型现象。进一步研究发现，我国不同制药企业生产的一种药品使用的晶型种类各异；不同晶型药品在生物学上存在显著差异，说明在人类疾病治疗过程中的药品临床疗效不同，药物晶型状态已成为制约我国药品质量的重要影响因素之一。鉴于目前我国药典中没有收载这些药品的药用晶型标准，故企业生产中无法进行晶型质量控制。同时，《中国药典》收载化学药品在晶型质量控制上缺少质量控制标准和方法，已经成为严重影响和制约我国药物发展与药品质量，影响药物临床作用，影响人民健康的重要问题。

2）晶型标准物质研究，就是符合国际计量标准、具备国际互认功能的国家级有证晶型标准物质的研究，以改变我国药学领域没有晶型物质标准与标准物质或对照品的现状。如利巴韦林晶 A 型、B 型和 C 型熔点标准物质已通过国家标准物质管理委员会组织专家评审，并获得国家质检总局认证。

3）新技术新方法研究，包括晶型筛查技术、晶型药物制备技术、晶型生物学评价技术、晶型鉴别与定量分析技术、晶型专利技术，等等。

2. 国内外药物晶型研究发展比较

我国对药物晶型研究起步晚。发达国家的知名制药企业从 20 世纪 80 年代即开始药物的多晶型研究，并从 90 年代开始将晶型物质状态控制作为企业队药品质量的内控标准和核心机密技术，以保证药品的最佳临床治疗作用，使药品在市场具有最高质量水平。我国对晶型药物研究重视不过十来年，目前上市 90% 以上的晶型药物没有晶型标准，缺少晶型质量控制。

中国属于仿制药生产大国，每种药品均有多家乃至几十家生产企业，但在仿制过程中不掌握国外原研企业对药品的晶型技术指标机密，故生产的药品使用的晶型种类各异，与国际药品存在很大差距，国产药不如进口药的临床疗效尽人皆知。

我国掌握晶型药物专业技术人才不足。国外企业一般自身拥有研究机构，而我国企业自身一般不具有研发能力。其次，晶体学与药学分属不同的专业学科，二者需要交叉融合。目前我国在药物晶体学领域的高级专业技术人员的数量严重不足，无法满足我国迅速增长的晶型药物研究市场需求，对高级、中级、青年队伍的专业技术人才培养任重道远。

晶型药物研究涉及化学、物理学、药学、生物学、分析学等不同学科技术，建立符合晶型药物研究规律的关键技术体系，突破晶型药物研发中的各种瓶颈难题，是我们首先需要解决的科学问题。晶型药物研究需要大量的现代化仪器设备作为硬件支撑，例如晶型快速筛查设备、晶型生产设备、晶型评价设备、晶型检测设备、晶型控制设备等。

国外企业每年将一定比例的生产利润作为研发投入，我国尚需要国家的政策和经费支撑。

3. 我国药物晶型研究发展趋势与对策

提高我国药物晶型研究的水平，有赖于各个方面的发展，包括国家政策的不断完善、

药物晶型标准的提高、晶型关键技术普及、晶型创新能力提高、专业技术队伍的扩充，等等。国家药物管理机构十分重视晶型药物的发展，近年来在积极组织晶型关键技术和产品质量研究，并已经着手起草晶型药物相关管理政策，力求我国晶型药物与国际接轨；我国晶型药物的生产企业十分重视提升上市药品的市场竞争力，主动提高药品企业生产标准，我国的药典也在药品的技术、标准、质量上不断完善并与发达国家的药典接轨；晶型药物研究的关键技术掌握在我国的国家级研究机构与大学中，晶体学会的药物晶体学专业委员会拟通过组织全国的学术研讨会议积极交流和推动我国晶型药物关键技术的普及和发展；药物的新优势药用晶型物质有待我们共同发现和开发，新晶型物质是继化合物后在物质层面的最有力的物质知识产权保护对象，通过晶型物质保护延长创新的市场占有周期，希望我国的创新药物均能受益于晶型物质的创新；我国已经拥有研究机构、制药企业的晶型药物研究重点实验室或晶型药物研究中心。希望通过我国从事晶型药物研究同仁的努力，为我国培养一批具有创新性的晶型研究能力与企业产业化生产能力的专业技术人才，以适应我国晶型药物的发展需求，使我国晶型药物水平与国际接轨。

（八）晶体学研究相关仪器设备及进展

晶体学的研究始于 17 世纪，早期晶体学是矿物学的一个分支，研究限于宏观层次的晶体形态学，最重要的仪器和手段是测角仪，后来的偏光显微镜是研究和鉴别矿物样品的重要工具。1912 年劳厄发现晶体 X 射线衍射，1913 年布拉格父子用 X 射线衍射测定晶体结构，使物理学的研究从宏观进入微观，从经典过渡到现代，开拓了现代化学、现代生物学和医学，使科学技术产生划时代的进展。

大多数固体是晶态物质，晶体学成为固体物理学的基础。X 射线、电子和中子的相继发现，晶体结构分析方法由光学显微术发展到电子显微术、X 射线衍射和中子衍射等。晶体结构分析延伸到化学、矿物学和生物学等学科，使结构化学、矿物晶体学面目一新，并为创建分子生物学作出了重大贡献。晶体学研究仪器手段的进步，特别是衍射仪器和方法的进步对于晶体学学科的发展越来越重要。

1. 晶体学研究仪器进展

绝大部分的衍射仪器过去到现在都主要包括光源（X 射线、中子源或电子源、电子衍射仪器不在此介绍）、测角仪和探测器。人们所采用的测角仪或衍射几何的类型在多年的发展过程中已基本定型，衍射仪器的现代发展主要是光源（及其光学系统）和探测器的发展。

（1）光源

常规的实验室 X 射线光源：常规的 X 射线光源，即高速运动的电子与靶材碰撞产生的 X 射线辐射，以其费用低、易维护、易得到、并能够满足大部分常规的研究需求，仍然为最广泛使用的光源。常规 X 射线光源包括封闭管和转靶 X 射线光源，除了其性能、

寿命的提高，近年来，在配备了新型聚焦光学附件（如多层膜、弯晶、单毛细管透镜，等等）对X射线聚焦后，常规X射线光源亮度远高于原来转靶X射线的亮度。

同步辐射光源：同步辐射是相对论性带电粒子在电磁场作用下沿弯转轨道行进时发出的电磁辐射，已历经三代。第三代同步辐射光源的电子储存环对电子束发散度和大量使用插入件进行了优化设计，同步辐射光的亮度大大提高，可达到常规的实验室X射线光源亮度的几个到十个数量级。其波长可调性、高准直性、相干性、偏振性的时间分辨能力也是实验室X射线光源所无法比拟的。第三代同步辐射光源已成为当今众多学科基础研究和高技术开发应用研究的最佳光源。特别是对于生物大分子晶体学发展的推动尤为巨大，已成为生命科学发展不可缺的关键手段。目前，世界上已有数十座同步辐射装置在运行。我国有4座。2009年竣工的上海光源是第三代同步辐射光源，为我国包括生物大分子晶体学研究在内的许多学科提供了有力的支持。

自由电子激光：最近，X射线波段的自由电子激光被认为是下一代的X射线光源。自由电子激光是一种以相对论优质电子束为工作媒介、在周期磁场中以受激辐射方式放大短波电磁辐射的强相干光源，具有波长范围大、波长易调节、亮度高、相干性好、脉冲超短等突出优点，尤其是高增益短波长自由电子激光，普遍被看好是下一代光源的代表，具有巨大的发展潜力和重大的应用前景[44-47]。世界各科技强国均将X射线自由电子激光的研究作为重要的发展领域列入了未来科技计划中，我国政府和科学界也对此给予了高度关注。自由电子激光是具有超高空间分辨率、超高时间分辨率、超高亮度和波长可调的全相干的新光源，使许多以往难以进行的实验得以实现，从而带来革命性的变化，XFEL将为生命科学、材料科学、信息科学、凝聚态物理、原子和分子物理、化学及资源环境科学等前沿学科各领域实现新的突破，为新材料、新工艺、新技术的开发和应用实现突破性进展提供重要的实验平台。

中子源装置：有反应堆中子源和散裂中子源，后者能产生比前者高百倍的有效中子通量，是当前研究用中子源的主流发展方向。目前我国已有反应堆中子源运行，散裂中子源在建设中。

同步辐射、自由电子激光、中子源等装置都是大型科学研究和应用装置，建设费用极其昂贵，需要大量的投入。

（2）X射线探测器

X射线探测器已经从最早使用的胶片，到正比计数器等点探测器，再发展到现代的高灵敏二维电子面探测器如CCD（电荷偶合器件）、IP（成像板）、CMOS（互补金属氧化物半导体传感器），等等。现代面探测器的使用，可以在很短的时间内测量整个角度范围或整个德拜环（多晶）、或成百上千个衍射点（单晶），从而成百倍地提高了X射线利用率、衍射线角度分辨率和数据收集的效率。

（3）X射线衍射仪附属设备的发展

X射线衍射仪在进一步的自动化、集成化等方面也取得进展：实现单一$K\alpha_1$出射，快速切换光路改变仪器几何、实现多样品自动放置，采用高线性响应、高分辨率的探测器，

等等，均以简便快速获得高质量的衍射数据为目标和发展方向。各种样品台附件提供了如高温、低温、高压、原位反应等等特殊研究所需要的样品条件。

（4）晶体学数据库与衍射分析软件

粉末衍射数据库ICDD、德国的无机晶体结构数据库ICSD，英国剑桥的有机和有机金属化合物晶体结构数据库CSD，美国和加拿大的美国矿物学家晶体结构数据库AMCSD，等等。

随着计算机技术的发展，国内外已编写了大量的分析计算软件，如CCP14是一个可提供许多粉末衍射分析共享软件的平台。晶星晶体结构网是国内一个晶体结构专业网站，集知识性、学术性、资料性为一体，国内外共享的晶体学软件来源在晶星晶体结构网站上均有详细介绍，并提供免费下载。目前，X射线衍射仪的生产厂家也同时提供集成的X射线衍射分析软件。我国学者使用的单晶结构分析软件则基本上是国外学者或仪器厂商研发的。

2. 国内外X射线衍射仪的现状和对比、建议与展望

目前，我国国产粉末衍射仪的发展有很大的进步，可满足粉末结构分析和物相分析的基本需要，实验数据质量完全满足ICDD数据库的要求，已装备到不少高校、研究单位和企业生产一线的实验室，并有少量出口。但国产粉末衍射仪所占比例仍然很小，大部分国内运行的X射线粉末衍射仪还是进口产品。我国单晶衍射仪完全依靠进口。国产仪器的各个部分都和国外产品有很大的差距，现代X射线探测器和光学器件无国产产品。我国国产仪器的发展有赖政府、企业、研究人员在各个方面的投入。

三、结语：晶体学发展趋势及展望

在大分子晶体学领域，上海光源SSRF生物大分子晶体学线站的建立和投入使用，为我国结构生物学研究提供了必要的技术支持，极大地提升我国结构生物学研究的整体实力和国际竞争力。近年来，我国学者在结构生物学的众多领域获得很多重要成果，测定的蛋白质结构数已超过500个，在亚洲地区已占有相当大的比重，实现了跨越式的发展。在未来十年，进一步降低同步辐射光源的发射度，为结构生物学提供尺寸为微米，甚至亚微米的光斑是一个得到公认的趋势，自由电子激光也显示了在结构生物学中发挥重要作用的前景，但都有很多技术问题需要解决。中国的同步辐射、自由电子激光建设相对滞后，我们应该推动北京先进光源的建设计划，并且积极推动瑞士自由电子激光合作建设的计划，同时致力于发展在这些新一代光源上开展结构解析的方法学研究。

在过去的两年多里，我国学者在功能分子晶体领域取得了一定的进展，特别是在多孔配位聚合物、金属簇合物、分子铁电晶体的研究中，在国际上形成明显的特色、具有一定的优势。在功能晶体化合物及其材料的设计、合成与组装研究中，我国已经有比较扎实的

基础和较大的研究队伍。但是也应当注意到，在结构与性能关系的深层次研究方面，我国与国际发达国家相比仍然有一些差距。有必要进一步加强功能导向的设计，深入结构与性能关系的研究，为实现此类材料的实用化打下基础。在金属簇合物和光电功能晶体的研究中，应该注意加强分子设计，以其实现更好的物理化学性质和性能。我国目前金属有机晶体化学和有机晶体工程的研究队伍相对偏小，有待发展。

在非线性光学晶体和激光晶体的研发及其应用方面，近年来，我国发展的从中远红外和紫外非线性光学晶体 $ZnGeP_2$ 和 KBBF 等及其器件，已经可以基本满足国内外高技术发展的需求，并初步形成了从基础研究到产业的完整体系和获得新产品系列；若干大尺寸高功率激光晶体如 Yb：YAG 晶体、Nd：YLF 晶体和钛宝石晶体的生长和大功率激光输出都获得成功；这些功能晶体在相当大程度上能够满足国内军民品激光装备的需求。红外和太赫兹非线性光学晶体的研究也有很大进展，一些晶体已可实用化和商品化。未来将重视和发展红外至太赫兹波段的非线性光学晶体，将我国在紫外深紫外非线性光学晶体的研发优势转换为产业优势，并使我国大尺寸优质非线性光学晶体，如 LBO、GTR-KTP、KDP、磷酸二氘钾（DKDP）等晶体产业化居于国际领先水平，并关注电光晶体、复合功能晶体的开发和产业化；同时努力发展一些特殊的、高性能激光材料，如大尺寸、高光学质量的 YAG 晶体和红外激光晶体，新型调 Q 材料如 Co：铝酸镁镧和 Co：尖晶石等。

我国在多晶 X 射线方面的研究有比较大的体量和研究队伍，在多数研究领域，如超导体、合金、多晶结构解析等，已经接近或达到了国际先进水平。但是，在多晶射线衍射方法研究具有自主知识产权的新成果少之又少，从事如薄膜 X 射线分析的新方法、新技术等深层次研究人员偏少，严重制约了我国在这些新材料领域研究的进展和水平；我国矿物 X 射线衍射研究相对落后，人力、物力投入不足；在分析软件方面，国内的发展亦严重落后于国外。因此，未来发展应包括：大力培养从事多晶衍射研究的人才，倡导和鼓励在多晶衍射的新方法、新技术、新程序等方面深入钻研和攻关；促进多晶衍射仪器设备的国产化、形成具有自主知识产权的技术；开展极端条件下（如高温、高压、薄膜）的物质状态与变化的研究；推动多晶衍射定性和定量方法的研究和工业应用；积极鼓励将 X 射线衍射和中子衍射、电子衍射技术相结合，开展晶体结构到磁结构、平均结构到微结构的深入研究；积极参与我国同步辐射和中子源等大科学装置上多晶衍射和能谱研究领域的新技术研究与开发。

在电子显微学研究方面，高分辨像差校正电镜的逐渐普及，已为材料的晶体结构和显微结构的研究带来巨大的机会，如在催化剂的表面结构、材料内界面的精确结构、合金强化相析出的初期结构等纳米结构的研究已取得较大进展。在电子显微镜中集成各类探针和其他显微技术，增加了包括电场、光场、力场、化学环境等坐标，极大地拓宽了电镜的应用范围，也使得较为被动的电镜研究变得更为主动，促进相关方法和技术的发展和更广泛的学科交叉，也对我国的尖端设备的精细加工提出了更高的要求。可以预见在某些交叉领域、纳米光电材料和器件、纳米压电材料和器件等研究领域将做出更多的创新结果。另一方面，我国正处于冷冻电镜结构生物学研究的新契机。冷冻电子显微术目前依然是一个

年轻的学科，亟待发展和完善，我们和国际的起点是一致；冷冻电子显微术的开展耗资巨大，同时还需要投入大量的人力资源开展图像采集和处理工作，我国不断加大的科研投入和丰富的人力资源无疑有着独特的优势。集中优势力量发展基于冷冻电子显微术的生物大分子分子机器的结构与功能的研究，有望使我国的结构生物学水平达到国际领先地位。

我国药物晶型研究起步晚，提高我国在该领域的水平，有赖于各个方面的发展，包括晶型药物的研发、国家政策的不断完善、药物晶型标准的提高、晶型关键技术普及、晶型创新能力提高、专业技术队伍的扩充等等方面。未来几年，我国将积极组织晶型药物关键技术和产品质量研究，起草晶型药物相关管理政策；我国药物的生产企业将重视晶型药物并主动提高药品企业生产标准；我国的药典也在晶型药物的技术、标准、质量上不断完善；晶型药物研究的关键技术掌握在我国的国家级研究机构与大学中，药物晶体学专业委员会拟通过组织全国的学术研讨会议积极交流和推动我国晶型药物关键技术的普及和发展；药物的新优势药用晶型物质有待我们共同发现和开发，新晶型药物是最有力的知识产权保护对象，希望我国的创新药物均能受益于晶型物质的创新。最终希望通过我国从事晶型药物研究同仁的努力，使我国晶型药物水平与国际接轨。

最后，我国在同步辐射、中子源等大型科学装置和相关束线站的建设已经取得巨大的发展，极大地促进我国晶体学相关领域特别是分子 / 结构生物学研究的发展。未来几年，除了在已建设的大型科学装置上进行相关设施和研究方法的发展和完善，新装置的建设，如积极推动在北京地区建设新的同步辐射装置（北京先进光源），X 射线自由电子激光的预研和国际合作建设，中国散裂中子源的建设等是晶体学学科的重要方向和任务。此外，除了国产粉末衍射仪有一些基础，我国国产的晶体学研究的相关仪器和软件等和国际的差距巨大甚至空白，它们的发展有赖政府、企业、研究人员在各个方面的投入。

参考文献

[1] Koopmann R., Cupelli K., Redecke L., Nass K., et al. In vivo protein crystallization opens new routes in structural biology [J]. Nat Methods, 2012,9: 259-262.

[2] Redecke L., Nass K., DePonte D. P., et al. Natively inhibited Trypanosoma brucei cathepsin B structure determined by using an X-ray laser [J]. Science.2013, 339: 227-230.

[3] Peng J. B., Zhang Q. C., Kong X. J., et al. A 48-Metal Cluster Exhibiting a Large Magnetocaloric Effect [J]. Angew. Chem. Int. Ed, 2011, 50: 10649.

[4] Peng J. B., Zhang Q. C., Kong X. J., et al. High-Nuclearity 3d-4f Clusters as Enhanced Magnetic Coolers and Molecular Magnets [J]. J. Am. Chem. Soc.,2012, 134: 3314.

[5] Zhang W., Xiong R. G. Ferroelectric Metal-Organic Frameworks [J]. Chem. Rev.,2012, 112: 1163-1195.

[6] Hang T., Zhang W., Ye H. Y., et al. Metal-organic complex ferroelectrics [J]. Chem. Soc. Rev.,2011, 40: 3577-3598.

[7] Fu D. W., Cai H. L., et al. Diisopropylammonium bromide as an exceptional high temperature molecular ferroelectric crystal [J]. Science ,2013, 339(6118): 425.

[8] Fu D. W., Zhang W., Cai H. L., et al. Diisopropylammonium Chloride: A Ferroelectric Organic Salt with a High Phase

Transition Temperature and Practical Utilization Level of Spontaneous Polarization [J]. Adv. Mater,2011, 23 (47): 5658–5662.

[9] Cai H. L., Zhang Y., Fu D. W., et al. Above–Room–Temperature Magnetodielectric Coupling in a Possible Molecule–Based Multiferroic: Triethylmethylammonium Tetrabromoferrate (III) [J]. J. Am. Chem. Soc.,2012, 134 (45): 18487–18490.

[10] Batsanova L. R., Egorov V. A., Nikolaev A. V. Beryllium Fluoride–Borates [J]. Akad. Nauk SSSR, 1968,178 (6): 1317–1319 .

[11] Solov'eva L. P., Bakakin V. V.. Crystal Structure of a Synthetic Iron Beryllosilicate – $Fe_3BeSi_3O_9$ (F,OH) 20 [J]. Kristallografiya, 1970,15: 922–925.

[12] Baidina I. A., Bakakin V. V., Batsanova L. R., et al. X–ray structural study of borato–fluoroberyllates with the composition $MBe_2(BO_3)F_2$ (M=Na,K,Rb,Cs) [J]. Zhurnal Strukturnoi Khimii, 1975,16 (6): 1050–1053.

[13] Chuangtian Chen, Nonlinear Optics. 92,Aug.17–21 1992, Lahaina, Maui, Hawaii USA.

[14] David Cyranoski,. Materials Science: China's Crystal Cache [J]. Nature, 2009, 457: 953–955.

[15] Li Guowu, Fang Qingsong, Shi Nicheng, et al. Zhangboite, A New nineral [J]. The Canadian Mineralogist, 2009. 47. 1265–1274.

[16] 谢先德. 白云鄂博发现的新矿物——张培善矿 [J]. 地球化学, 2010, 4: 396.

[17] Chen Y. Q., Liang J. K., Luo J., et al. Magnetic properties and magnetocaloric effect of Nd $(Mn1-xFex)_2$ Ge_2 compounds [J]. Powder Diffr., 2011.,26: 9.

[18] Wu L., Zhang Y., Gui M. Y., et al. Luminescence and Energy Transfer of a Color Tunable Phosphor: Dy3+–, Tm3+–, and Eu3+–Coactivated KSr_4 (BO_3) 3 for Warm White UV LEDs [J]. Journal of Materials Chemistry, 2012, 22: 6463.

[19] Chen X. L., et al. Superconductivity in the iron selenide $K_xFe_2Se_2$ $(0 \leq x \leq 1.0)$ [J]. Physical Review B, 2010, 82: 180520.

[20] Jia C. L., Mi S. B., Urban K., et al. Atomic–scale study of electric dipoles near charged and uncharged domain walls in ferroelectric films [J]. Nature Mater, 2008, 7: 57.

[21] Jia C. L., Mi S. B., Urban K., et al. Atomic–scale study of electric dipoles near charged and uncharged domain walls in ferroelectric films [J]. Nature Mater, 2008, 7: 57.

[22] Yu R., Hu L. H., Cheng Z. Y., et al. Direct Subangstrom Measurement of Surfaces of Oxide Particles [J]. Phys. Rev. Lett.,2010, 105 (22): 226101.

[23] Fujii T., Iwane A. H., Yanagida T., et al. Direct visualization of secondary structures of F–actin by electron cryomicroscopy [J]. Nature, 2010, 467: 724–728.

[24] Gonen T., Cheng Y., Sliz P., et al. Lipid–protein interactions in double–layered two–dimensional AQP0 crystals [J]. Nature, 2005, 438: 633–638.

[25] Medalia O., Weber I., Frangakis A. S., et al. Macromolecular architecture in eukaryotic cells visualized by cryoelectron tomography [J]. Science, 2002, 298: 1209–1213.

[26] Forster F., Medalia O., Zauberman N., et al. Retrovirus envelope protein complex structure in situ studied by cryo–electron tomography [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 4729–4734.

[27] Frangakis A. S., Bohm J., Forster F., et al. Identification of macromolecular complexes in cryoelectron tomograms of phantom cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 14153–14158.

[28] Grunewald K., Desai P., Winkler D. C., et al. Three–dimensional structure of herpes simplex virus from cryo–electron tomography [J]. Science, 2003, 302: 1396–1398.

[29] Zhu P., Liu J., Bess J., et al. Distribution and three–dimensional structure of AIDS virus envelope spikes [J]. Nature, 2006,441: 847–852.

[30] Guu T. S., Liu Z., Ye Q., et al. Structure of the hepatitis E virus–like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 12992–12997.

[31] Hu Z., Tian X., Zhai Y., et al. Cryo–electron microscopy reconstructions of two types of wild rabbit hemorrhagic

disease viruses characterized the structural features of Lagovirus [J]. Protein & Cel, 2010,1: 48–58.

[32] Cheng L., Sun J., Zhang K., et al. Atomic model of a cypovirus built from cryo–EM structure provides insight into the mechanism of mRNA capping [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011: 108: 1373–1378.

[33] Yang C., Ji G., Liu H., et al. Cryo–EM structure of a transcribing cypovirus [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012,109: 6118–6123.

[34] Wang X., Xu F., Liu J., et al. Atomic model of rabbit hemorrhagic disease virus by cryo–electron microscopy and crystallography [J]. PLoS Pathog, 2013,9: e1003132.

[35] Guo Q., Yuan Y., Xu Y., et al. Structural basis for the function of a small GTPase RsgA on the 30S ribosomal subunit maturation revealed by cryoelectron microscopy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011,108: 13100–13105.

[36] Guo Q., Goto S., Chen Y., et al. Dissecting the in vivo assembly of the 30S ribosomal subunit reveals the role of RimM and general features of the assembly process [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41: 2609–2620.

[37] Huo Y., Hu Z., Zhang K., et al. Crystal structure of group II chaperonin in the open state [J]. Structure, 2010,18: 1270–1279.

[38] Bai X. C., Pan X. J., Wang X. J., et al. Characterization of the structure and function of Escherichia coli DegQ as a representative of the DegQ–like proteases of bacterial HtrA family proteins [J]. Structure, 2011,19: 1328–1337.

[39] Quinlan R. A., Zhang Y., Lansbury A., et al. Changes in the quaternary structure and function of MjHSP16.5 attributable to deletion of the IXI motif and introduction of the substitution, R107G, in the alpha–crystallin domain [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2013, 368: 20120327.

[40] Chang L. F., Chen S., Liu C. C., et al. Structural characterization of full–length NSF and 20S particles [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012,19: 268–275.

[41] Li M., Xu G., Sorzano C. O., et al. Single–particle reconstruction using L (2) –gradient flow [J]. Journal of structural biology, 2011, 176: 259–267.

[42] Wan X., Zhang F., Chu Q., et al. Three–dimensional reconstruction using an adaptive simultaneous algebraic reconstruction technique in electron tomography [J]. Journal of structural biology, 2011,175: 277–287.

[43] 吕扬，杜冠华. 晶型药物 [M]. 北京：人民卫生出版社，2009.

[44] Henry N., Chapman, et al. Femtosecond X–ray protein nanocrystallography [J]. Nature , 2011, 470 (7332): 73–77.

[45] Marvin M., Seibert, et al. Single mimivirus particles intercepted and imaged with an X–ray laser [J]. Nature , 2011, 470 (7332): 78–81.

[46] Boutet Sébastien,Lomb Lukas, Williams Garth J., et al. High–Resolution Protein Structure Determination by Serial Femtosecond Crystallography [J]. Science, 2012, 337 (6092): 362–364.

[47] Redecke Lars, Nass Karol, DePonte Daniel P., et al. Natively Inhibited Trypanosoma brucei Cathepsin B Structure Determined by Using an X–ray Laser [J]. Science, 2013, 339 (6116): 227–230.

撰稿人：苏晓东　陈小明　吴以成　王继扬　陈小龙
彭练矛　吕　扬　麦振洪　王哲明　高　松

专题报告

基于大型装置的大分子晶体学进展与展望

一、引言

20 世纪 50 年代以来，随着计算机技术特别是直接法理论方面的突破，使得小分子晶体结构测定和解析工作成为常态，无需经过专门晶体学训练的普通化学工作者也能够解析晶体结构；70 年代以来，由于同步辐射光源在蛋白质晶体学中的发展和应用、特别是随着基因工程技术及重组蛋白生产、提纯等方面的突破性进展，使得目前生物大分子及其复合物的晶体结构测定及解析工作的发展也已经日臻成熟，一旦得到可衍射大分子晶体，其晶体结构解析工作也已经基本上成为常规技术，大批生物学家开始从事结构生物学的研究；跨入 21 世纪以来，人类进入所谓“后基因组时代”，随着各类基因组及蛋白质组学技术特别是结构基因组学的发展应用，生物大分子晶体学与其他晶体学领域一样，已经发展成为基础理论及计算方法完善、技术及仪器设备完备的学科。常规晶体学的发展趋势及研究方向将主要集中于各个相关领域的广泛应用方面，涉及生物医学及药物研发方面的应用，材料科学、纳米技术及应用化学等方面，另外，除了常规的 X 射线晶体学外，电子及中子晶体学、新型中子及同步辐射光源、各类新型高效探测器等也将是晶体学研究今后发展的重点及热点，必将进一步推动结构生物学的发展。

结构基因组学（Structural Genomics：SG，也称为结构蛋白组学）是 21 世纪人类基因组和其他众多重要生物物种基因组测序组装完成以后，在所谓“后基因组”时代中结构生物学领域的一大进展，其宗旨是在特定物种全基因组信息指导下，解析其中蛋白质群体 / 总体的三维结构，发现新蛋白质家族、揭示蛋白质共同的基本结构属性和规律，进而指明探索未知蛋白质结构与功能的有效途径，或者给功能研究提供三维结构基础知识。历史上看，SG 计划在 20 世纪 90 年代中期发源于日本，在人类及很多物种基因组测序完成之后逐步形成国际性的研究计划，美国、欧盟及西欧诸国都推出了各自的结构基因组学计划，在 SG 的发展过程中大力推进大规模、高效率、快速晶体结构测定方法与技术，特别是与同步辐射技术、重组蛋白技术及结构解析自动化流程的有机结合和广泛应用，已将生物大

分子晶体学方法和技术推进到一个更高的水平，对结构生物学的快速发展和深入研究，发挥了非常重要的作用。然而，从最近几年的发展趋势来看，国际范围的结构基因组学的研究已经开始走向下坡路，从日本开始，近年来各国科研机构都没有继续下一轮 SG 大项目的意图，很可能在近期的SG计划完成以后，欧美及日本各国结构基因组学的研究将告一段落。

从生物大分子及其复合物三维结构测定的结果增长，以及发表论文的趋势来看，我国结构生物学领域近几年可谓成果斐然。从国际总体上看，截至 2013 年 10 月，根据国际权威大分子结构数据库，美国的 PDB 的统计（protein databank，http：//www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general_information/pdb_statistics/index.html），各种大分子的三维原子结构已达 95000 相比于四年前的 55000，其中绝大多数是由蛋白晶体学方法测定出来。中国结构生物学家对于 PDB 数据库的贡献也呈大幅度上升趋势（增幅大大超过国际平均增长幅度），尤其是对于膜蛋白等重要大分子结构更加如此，据不完全统计，2010—2013 年间发表在 CNS（*Cell*、*Nature*、*Science*）的来自中国大陆的结构生物学相关论文约为 30 篇，大大超过 2010 年以前中国 CNS 结构生物学 CNS 文章的总和，其中清华大学的十多个结构生物学研究组贡献了其中的一半左右；近几年，中国结构生物学者在 *Nature* 子刊、*Cell* 子刊、*PNAS*、*Gen & Dev*、*Cell Research*、EMBO 系列、PLoS 系列等众多著名国际期刊上发表了 100 多篇高水平学术论文。清华大学、中科院生物物理所、北京大学、中科院上海生命科学研究院、中国科学技术大学、中科院微生物所、北京生命科学研究所（NIBS）等都在很大程度上对于中国结构生物学的发展和高水平科学论文的发表做出了很大贡献，近年来引进的青年学者在浙江大学、山东大学及上海的很多大学及研究所也展现出非常好的发展苗头。

二、国际前沿进展及发展趋势

自 2009—2010 年晶体学科发展报告完成以后，近几年来国际晶体学领域特别值得一提的激动人心的进展当属世界上第一个硬 X 射线自由电子激光（XFEL：X-ray free electron laser）装置——美国斯坦福直线加速器中心的“直线加速器相干光源”（LCLS：linac coherent light source）于 2009 年建成并投入使用，短短的四年来，LCLS 已经给结构生物学和其他结构科学领域带来了翻天覆地的变化，蛋白晶体学及相关技术专家们已经发展出适用于 X 射线自由电子激光装置上的探测器设备及收集亚微米大小的随机取向的微小蛋白质晶体结构解析技术。2012 年，德国电子同步加速器实验室（German Electron Synchrotron laboratory，GESY）的 Henry Chapman 和德国汉堡大学（University of Hamburg）的结构生物学家 Christian Betzel 以及他们的 47 位同事利用在昆虫细胞内过表达过程中自发得到的微小蛋白晶体[1]，共同完成了首次利用 X 射线自由电子激光装置解析一个新蛋白质结构的工作[2]，该工作于 2012 年底一经 *Science* 杂志在线快速发表（还没有正式登出）立即被评选为《科学》2012 年当年的“十大科学进展”之一。

目前，日本、德国以及瑞士等发达国家都在建设 X 射线自由电子激光设施，日本基

于 Spring-8 超级同步辐射装置的 XFEL 装置 SACLA 已经于 2013 年出光并且很快会投入使用，德国及瑞士都计划于近年内建成各自的 XFEL 装置。自由电子激光装置又被称为第四代同步辐射光源，它是利用自由电子作为增益介质产生激光的装置，较长波长的自由电子激光早已得到，然而在硬 X 射线方面的瓶颈最近几年才得以突破，XFEL 产生的 X 射线在亮度方面得到了 9 个数量级以上的大幅度提升、脉冲时间显著缩短，由于是激光，XFEL 具有很好的相干性。由于 XFEL 具备的上述特点，令其在众多科学领域有着不可估量的应用前景。XFEL 已经产生了可能给结构生物学研究带来颠覆性的初步结果[3]。

为尽快跟上国际科技发展前沿，促进我国科研人员对硬 X 射线自由电子激光在凝聚态物理、超快化学、能源材料、结构生物学和生物医学成像应用前景的认识，促进中国硬 X 射线自由电子激光装置及科学研究的发展，进一步加强国际合作，提升我国硬 X 射线自由电子激光技术水平，并为推动中国科学家利用硬 X 射线自由电子激光技术做出前期性工作，中国科学院香山科学会议已经于 2012 年 9 月 12 ~ 14 日在北京香山饭店召开以“硬 X 射线自由电子激光：现状与对策”为主题的学术讨论会，会议邀请了多学科跨领域专家学者与会，其中包括多位晶体学工作者，会议围绕：① 硬 X 射线自由电子激光：发展现状与国际合作；② 硬 X 射线自由电子激光相干衍射成像与蛋白质结构解析；③ 硬 X 射线自由电子激光超快吸收 / 发射谱与分子科学；④ 硬 X 射线自由电子激光在凝聚态物理和材料科学中的应用等中心议题进行深入讨论。

今年（2013 年），为与时俱进，赶上国际上迅猛发展的 XFEL 在大分子结构领域的前沿，国内有关专家以许瑞明、雷鸣、施一公、饶子和为首，以“X 射线自由电子激光在结构生物学中应用的突破性进展”为主题再一次定于 2013 年 10 月 27 ~ 28 日在南昌召集香山科学会议，拟深入交流 XFEL 在结构生物学中的应用成果，使相关领域专家学者对 XFEL 在结构生物学研究中的作用有更深入的了解，凝聚共识，提出相应科学问题的解决方案，加深对 XFEL 在结构生物学上应用的认识，探索发展 XFEL 在结构生物学领域的新应用，以战略的眼光来预估将来的发展趋势，制定预期目标，为今后学科发展奠定基础，会议将邀请多学科跨领域的专家学者与会，围绕：① 我国发展生物大分子自由电子激光设施的必要性与紧迫性；② 基于自由电子激光设施的新技术、新方法；③ 应用自由电子激光进行生物大分子结构研究的新进展等中心议题进行深入讨论。

下面本进展报告将以上海光源、北京光源以及相关单位 2010—2013 年（部分）的蛋白晶体学研究成果为背景进一步介绍国内外在生物大分子结构研究方面的进展与展望。

在技术和方法方面，在 X 射线自由电子激光出现之前，对结构生物学（蛋白晶体学）影响最大的莫过于第三代同步辐射的出现和实际应用。当前中国结构生物学研究水平在第三代同步辐射装置方面已基本上与国际接轨，上海光源作为国内目前唯一的第三代同步辐射装置，对结构生物学的推动作用得到了广大科研人员的认可。用户们的一些评价如下：“上海光源生物大分子晶体学线站的建立和投入使用为我国结构生物学研究人员开展前沿的生物大分子复合物结构、膜蛋白结构研究提供了必要的技术支持，有助于提升我国结构生物学研究的整体实力和国际竞争力”。“在上海光源建成以前，有关研究工作只能依赖

于国外的同步辐射光源。上海光源生物大分子晶体学线站的建成启用，则改变了这一局面，大大提高了我们的工作效率，极大地推进了我国结构生物学研究的发展”。与此同时，《蛋白质研究国家重大科学研究计划“十二五”专项规划》提到的主要任务，关于结构生物学首要提到应用 X 射线晶体分析技术，第三代同步辐射产生的 X 射线的优异性能是生物大分子晶体结构测定的不二选择（图 1）。



图 1　上海光源（同步辐射装置）鸟瞰，其建设及完善对于我国的结构生物学发展推动巨大

上海光源于 2009 年 5 月 6 日开始对国内用户开放，截至 2012 年底，首批 7 条光束线站累计为用户提供实验机时 10 万多小时，涉及 267 家单位，实验人员达 13252 人次。其中生物大分子晶体学线站用户需求最为强劲（图 2），从 2009 年 32 个单位的 61 个课题组，增至 2012 年 51 个单位的 163 个课题组，短短 3 年参与实验的研究人员达 5123 人次（图 3），研究队伍规模在国内外都是庞大的。国内从事结构生物学研究的主要单位都在上海光源开展实验研究，代表性的有清华大学、北京大学、中科院生物物理所、北京生命科学研究所（NIBS）、中国科技大学、中科院上海生命科学院，等等。中国的结构生物学研究正在实现跨越式发展，这与依托上海光源开展实验密不可分，成果产出也是卓著的，利用上海光源生物大分子线站测定的蛋白质结构数已超过 500 个，在亚洲地区已占有相当大的比重（其中 2011 年测定结构 204 个，占当年度亚洲地区结构总数的 20%，数据摘自 http：//biosync.sbkb.org/），用户短时间内已发表论文 276 篇，其中在世界顶级杂志 *Nature*、*Science*、*Cell* 发表研究论文 15 篇，*Nature*、*Cell* 子刊 31 篇，影响因子大于 9 的 73 篇。很多研究成果得到了国际认可。

北京同步辐射装置进展与展望

北京同步辐射装置（Beijing Synchrotron Radiation Facility，BSRF）是一台可以与高能

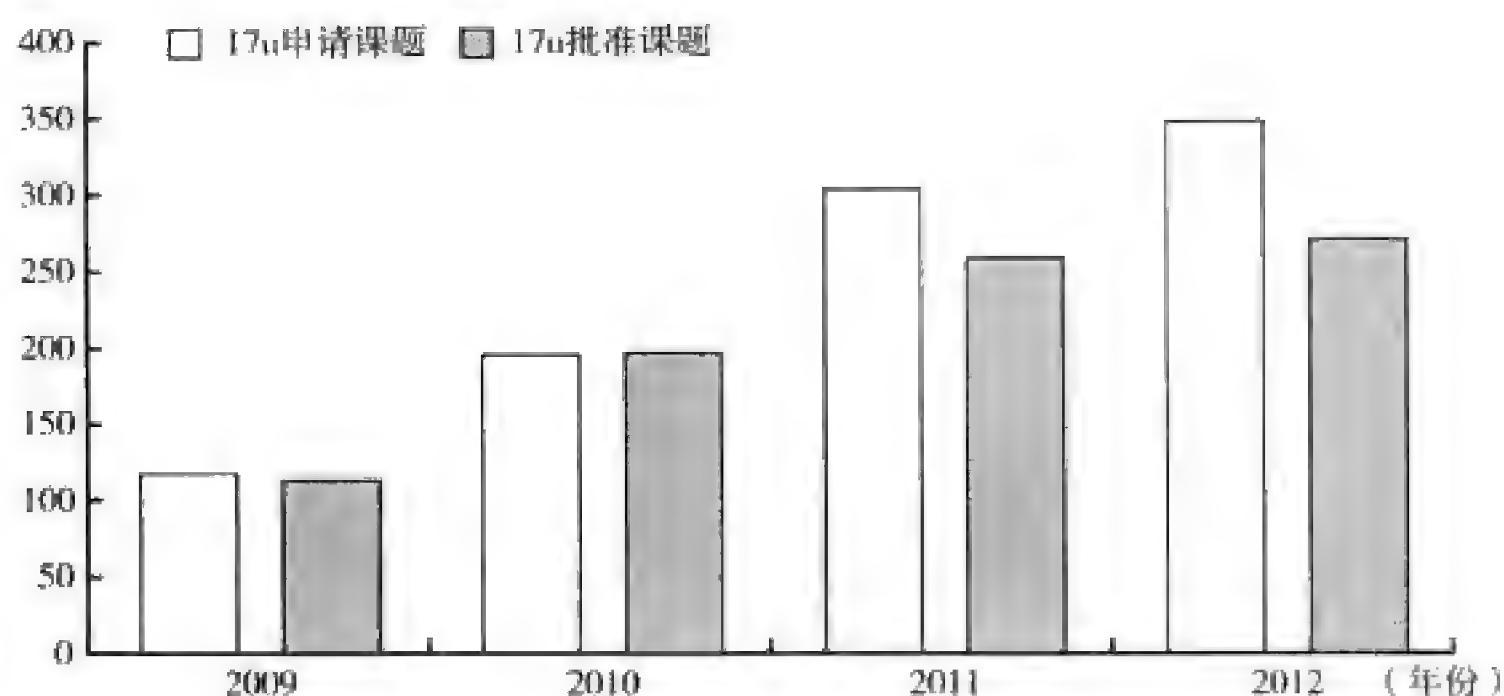


图 2　上海光源生物大分子晶体学线站 17u 近年来的用户课题申请及批准数目统计

注：图中可见申请课题数仍然增长，但是批准数目从 2011 年起已经饱和

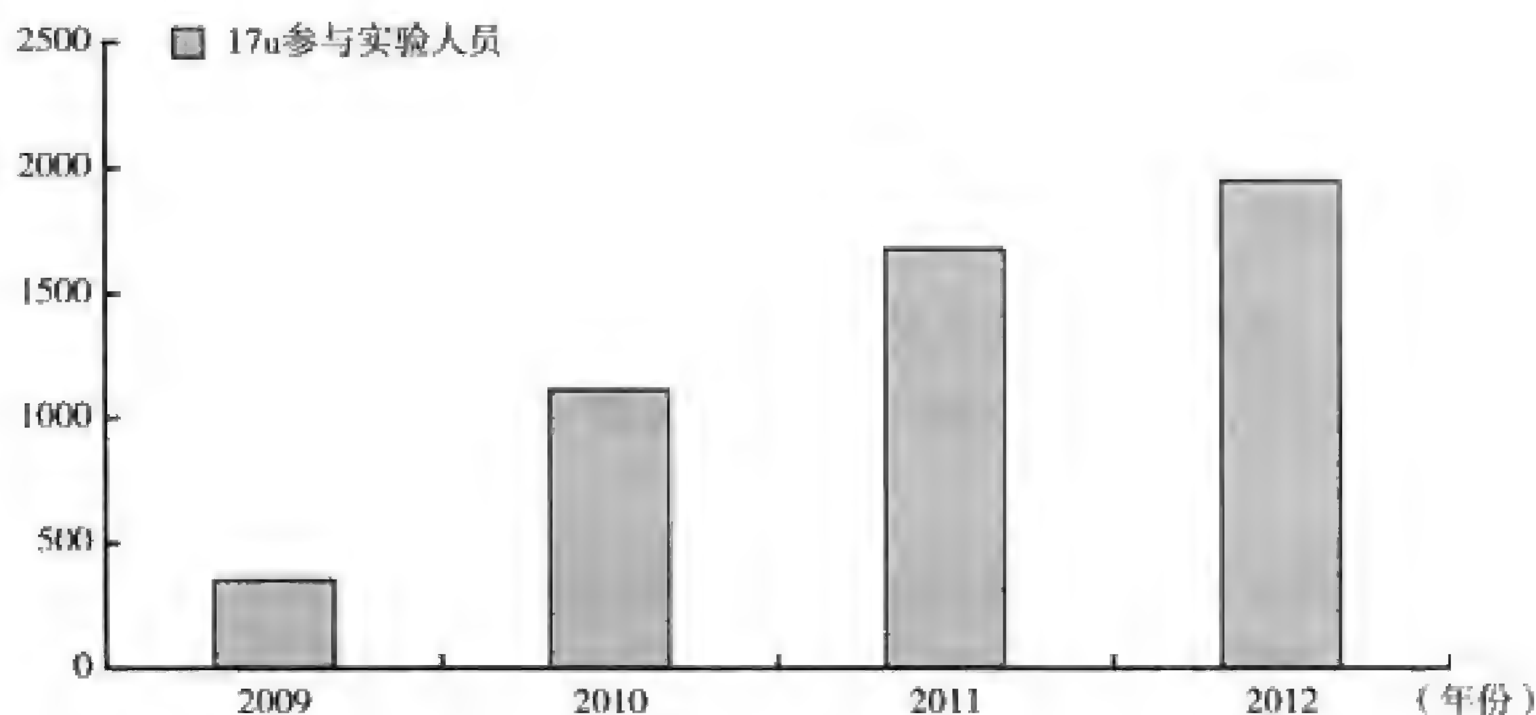


图 3　近年来到上海光源生物大分子晶体学线站 17u 收集衍射数据的研究人员统计

注：本数据统计合计已经达到 5000 多人次（包括在校学生）

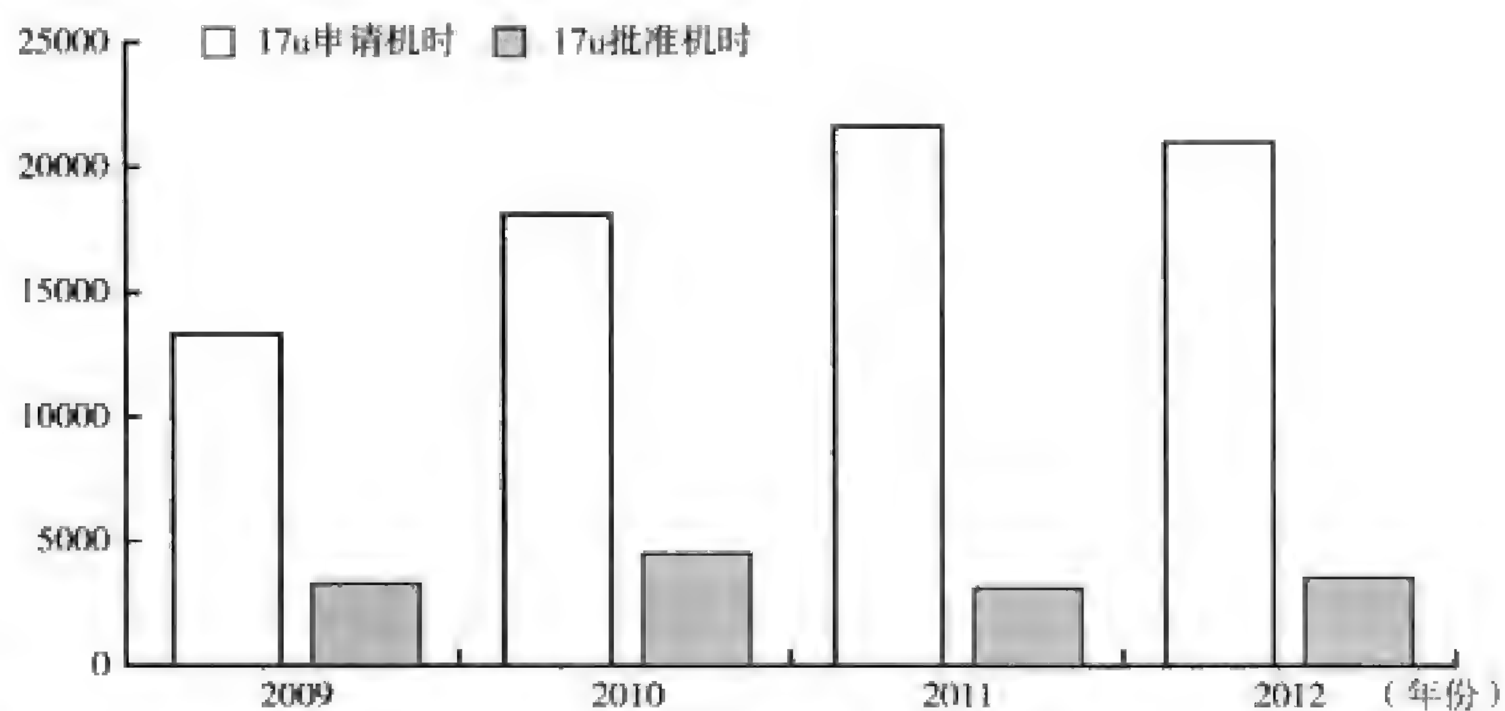


图 4　上海光源生物大分子晶体学线站 17u 的申请机时与批准机时统计情况

注：从图中可以看出 17u 的现有机时供给完全不能够满足用户的需求

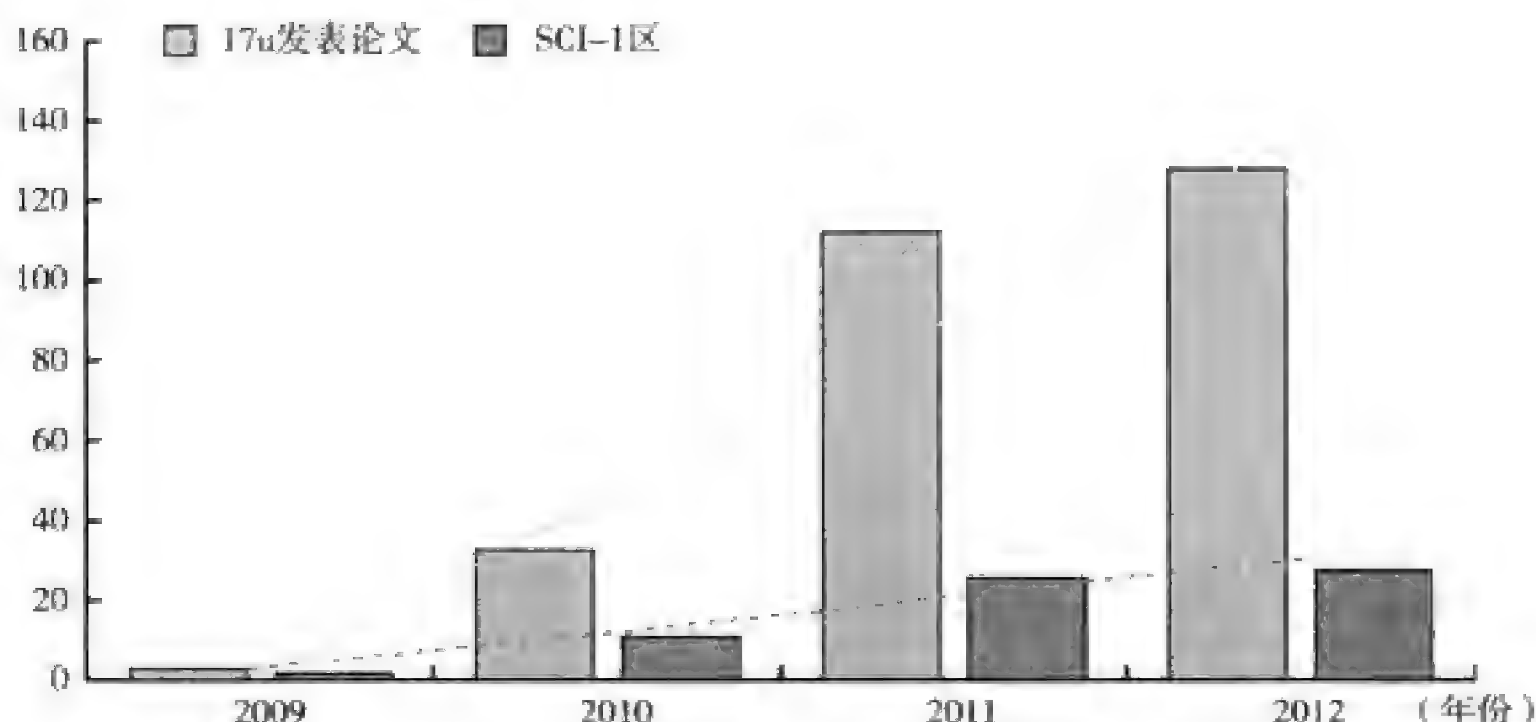


图 5　上海光源生物大分子晶体学线站近年来发表的论文统计

注：图中可见论文数量呈大幅度增长趋势

物理实验兼用的同步辐射装置，其建设宗旨并非同步辐射的应用，然而，由于其能量范围非常适合用于蛋白晶体学研究，其应用是处于第二代与第三代之间的同步辐射装置。BSRF 是国内最早开展蛋白晶体学应用的同步辐射光束线站之一，在蛋白晶体学应用方面已经运营十多年，取得过国际瞩目的成果，为我国同步辐射在结构生物学方面的应用和发展立下过汗马功劳。目前建有 3W1A 和 1W2B 两个生物大分子晶体学实验站，每年同步辐射专用开放运行时间为 3 个月，同时 1W2B 实验站可以在高能物理实验期间进行兼用模式运行。

由于国内结构生物学科研体量和学术水平随着经济的快速发展和近几年科研投入的迅速增加而同步提升，对同步辐射的需求也相应增长。在上海光源已经建成并投入运行的情况下，BSRF 仍然担负着为国内的科研用户，特别是北方地区用户的研究支撑任务。鉴于 BSRF 性能和运行时间上的限制，除了保证稳定的运行外，BSRF 还注重在方法学上的研究工作，以提升国内结构生物学研究的技术水平，同时致力于新一代光源（包括低发射度的同步辐射装置和 X 射线自由电子激光）的建设和技术研究。

BSRF 近年来致力于将 X 射线小角散射和蛋白质晶体学结合，对蛋白质的结构和功能关系进行研究。由于蛋白质化学、生物学性质的复杂性以及蛋白质晶体学方法本身的局限（要解析结构必须获得蛋白质的单晶，而形成单晶的过程中蛋白质分子之间的相互作用是人工引入的，可能会造成结构的畸变；蛋白质单晶的质量不高，造成结构的精度不够；得到蛋白质单晶的条件和真实的生理环境可能有较大的差别等），从结构出发解释功能机理成为结构生物学的一个核心问题。虽然 X 射线小角散射只能够得到低分辨率的结构模型，但是这种溶液状态下的结构信息可以充分揭示生物大分子特别是复合物的结构及相互作用状态，为生物功能的解释提供重要的信息，更为可贵的是由小角散射得到的低分辨率结构可以与蛋白质晶体学的原子分辨率的结构相结合，为蛋白质接近生理状态的结构和功能关系提供重要的研究线索，董宇辉研究员课题组应用此方法研究 DNA- 蛋白质复合物，取得很好结果[4]。BSRF 在综合小角散射和晶体学研究蛋白质结构和功能方面的

工作得到了国际上的认可。2011年5月，BSRF和欧洲分子生物学实验室（EMBL）一起在北京举办了蛋白质溶液结构研究国际讲习班（lecture course on structural and biophysical methods for biological macromolecules in solution），这个讲习班获得了欧洲分子生物学研究组织（EMBO）的资助。

BSRF董宇辉研究员课题组还利用X射线小角散射与蛋白质晶体学的结合发展了一种新的相位解析方法："相位迭代"算法[5]。通过小角散射可以获得蛋白质在溶液中的低分辨外形，根据这个外形和蛋白质单晶衍射数据，通过六维搜索的方法能够确定低分辨外形在晶胞中所在的位置和取向，因而可以在晶胞中划分出蛋白分子所处的区域和溶剂区域，这个低分辨结构模型可以作为相位扩展的出发点。然后，在蛋白质晶体学中引入所谓"过采样"概念，当晶胞含水量超过50%的时候，蛋白晶体的衍射数据就满足"过采样"条件。此时，引用光学中应用得非常成熟的杂化输入输出（hybrid-input-output，HIO）算法，通过循环迭代的方式就可以将蛋白晶体的低分辨结构模型扩展到高分辨的衍射数据中，进而得到蛋白质晶体的原子分辨率结构。这个方法能够在不依赖同晶置换和反常散射的条件下解析出全新的蛋白质原子分辨率结构，从而大幅度降低了对蛋白质晶体样品制备的要求，提高了结构解析效率。

为了中国未来的同步辐射装置更新特别是第四代光源的发展，BSRF积极推动在北京地区建设一台新的同步辐射装置：北京先进光源（BAPS）。这台先进的同步辐射装置设计的电子能量为5GeV，发射度好于0.5nmrad，未来能够升级到0.01nmrad的衍射极限光源。这个装置的性能指标将高于世界上目前正在运行和建设的同步辐射光源，将能够提供高性能的硬X射线，为国家安全、工业应用特别是蛋白晶体学等重要领域的研究提供先进的实验平台。同时它的高性能也使得各种利用同步辐射的实验技术在光子能量、能量分辨率、聚焦光斑尺寸、相干度等方面达到一个新的高度，为相关的基础研究提供新的科学机遇。在这台装置上，可以为蛋白质晶体学用户提供尺寸为1μm的聚焦X射线光斑，使得微小晶体的结构解析成为可能。

X射线自由电子激光（XFEL）这种全新的光源显示了在结构解析方面的巨大潜力，BSRF也开展了利用X射线自由电子激光解析蛋白结构的方法学研究。2012年Henry Chapman领导的研究组在LCLS上的实验成功地获得了蛋白质纳米晶体的衍射信号并且利用分子置换法解析出了纳米蛋白质晶体的结构。另一个研究组得到了单个病毒颗粒的相干散射信号。这些结果为利用X射线自由电子激光解析蛋白结构，特别是不需要晶体解析蛋白质结构提供了可能。BSRF针对纳米晶体衍射以及单颗粒相干散射解析结构开展了方法学研究，并与中科院物理研究所、上海应用物理研究所合作，积极推动在瑞士X射线自由电子激光装置上建设衍射/散射实验站。

总而言之，BSRF在未来一段时间内将会继续对国内，特别是北方地区的结构生物学提供研究支撑，方法学的研究工作将是BSRF努力的重要方向。这些方法学的研究除了基于同步辐射装置，对蛋白质结构和功能关系提供原创的方法外，还针对X射线自由电子激光这种全新的光源进行结构解析方法学研究。为了未来的发展，BSRF正在积极推动北

京先进光源的建设以及在瑞士 X 射线自由电子激光装置上建设衍射 / 散射实验站。

下面将国内结构生物学方面近四年来的主要进展分为几个领域分别介绍各自的进展情况。

（一）膜蛋白晶体结构与功能研究

膜蛋白在几乎所有的生命活动中都承担着重要的功能，并且与许多疾病（如癌症、心血管疾病、老年性痴呆症等）密切相关，大量药物靶点也都是膜蛋白，特别是 G 蛋白偶联受体（GPCR）类的。然而，目前已解析的膜蛋白三维结构仅占已测定蛋白质结构总数的 1%。膜蛋白结构解析及基于结构的功能关系研究迄今仍是一个富于挑战性的难题，处于结构生物学研究的最前沿。国内近十多年来在膜蛋白晶体结构解析方面有飞跃式进展，中科院生物物理所和清华大学是国内膜蛋白研究的佼佼者。近年来，在以前工作的基础上，中科院生物物理所常文瑞院士课题组又解析了高等植物光合膜蛋白——菠菜次要捕光复合物 CP29 2.8Å 分辨率的晶体结构，是国际上首个高等植物次要捕光复合物的晶体结构[6]。中科院生物物理所江涛研究员课题组开展了肉碱膜转运蛋白 CaiT 三维结构研究和分子机制探讨[7]。中科院生物物理所张凯研究员课题组解析了细菌 ABC 转运蛋白 YajR 的晶体结构[8]；近期回国的浙江大学叶升教授继续他以前在美国的工作也取得了很好的进展[9]。

清华大学结构生物学研究在膜蛋白的结构与功能方面具有国际影响力。2010 年，清华大学施一公研究组解析了 ECF 转运蛋白部分组件的结构，为其转运机理的解释打下了基础[10]。同一年，施一公研究组还解析了氨基酸异向共转蛋白 AdiC 结合底物的晶体结构，这是 APC 膜转运蛋白超家族的第一个晶体结构[11]。此后，施一公研究组又在 APC 超家族的结构与功能研究中做出了一系列重要工作，解析了该家族中另一个成员 glutamate-GABA 异向共转蛋白的结构[12]。清华大学颜宁研究组在 MFS 这一超家族的结构与机理研究中获得一系列重要成果，先后解析了细菌果糖转运蛋白 FucP 及人类葡萄糖转运蛋白 GLUT1-4 在细菌中的同源蛋白 XylE 的结构[13-15]。此外，颜宁研究组还解析了 NAT 家族的第一个结构，尿嘧啶转运蛋白 UraA 的晶体结构，第一次揭示了内膜蛋白跨膜区中 beta-折叠片的存在，改变了长期以来对内膜蛋白的结构理解[16]。在通道研究方面，颜宁研究组捕获了电压门控钠离子通道蛋白在失活状态的结构[17]、杨茂君研究组鉴定到一种阴离子选择性的机械敏感性离子通道，解析了其晶体结构，并通过电生理实验结果提出其阴离子选择机制，丰富了人们对阴离子选择机制的了解[18]。此外，施一公研究组在 2012 年首次揭示了与老年痴呆密切相关的早老素（presenilin）的细菌同源蛋白，并首次揭示早老素的折叠方式[19]。2012 年，清华大学杨茂君教授解析了线粒体呼吸链上二型 NADH 脱氢酶 NDH-2 的结构与功能，为针对 NDH-2 的抗疟疾及肺结核的药物设计提供了线索[20]。中科院上海植物生理所青年研究员张鹏在回国工作短短的一年多时间里即解析了细菌叶酸转运蛋白晶体结构[21]，施一公研究组也同时解析了另外一个物种的叶酸转运蛋白晶体结构[22]。最近，回国不到一年的中国科学院上海药物研究所青年研究员吴蓓丽课题组解析了一个非

常重要的 GPCR 膜蛋白，HIV 的共受体及其抑制剂 maraviroc 的复合物结构，引起了国际上的广泛关注[23]。

（二）表观遗传的结构机理研究

组蛋白修饰是表观遗传学的重要研究内容，随着人们在表观遗传学领域研究的加深，相关蛋白及其与核酸的复合物结构对于其机理的推测和解释就显得愈发重要。表观遗传学涉及的众多修饰中，甲基化修饰是特异性最高、研究最为广泛的一种。中科院生物物理所许瑞明研究组分别针对组蛋白赖氨酸甲基化酶和精氨酸甲基化酶开展了系列晶体结构研究，解析了 H3K36 位点双甲基化酶 NSD1[24] 以及精氨酸对称双甲基化酶 PRMT5[25] 的晶体结构，分析了它们的催化机理、酶活性关键部位以及底物特异性。在组蛋白修饰的识别研究中，我们主要围绕 Tudor 结构域蛋白识别组蛋白甲基化修饰开展，通过晶体结构的解析及分析，揭示了人源 Spindlin1 蛋白特异识别组蛋白 H3K4 三甲基化修饰[26] 以及果蝇 Tud 蛋白识别精氨酸对称双甲基化修饰的 Piwi 蛋白[27] 的分子机制。关于组蛋白伴侣与组蛋白变体之间的识别研究是近年来表观遗传学领域的新热点。许瑞明课题组主要围绕组蛋白 H3 的两种变体与伴侣之间的特异识别开展了系列晶体结构解析工作，一是伴侣 HJURP 与着丝粒特异 CENP-A-H4 复合体的特异识别[28]，另一个是基因转录活化区域伴侣 DAXX 与变体 H3.3-H4 复合体的识别[29]。清华大学柴继杰教授（原 NIBS 研究员）课题组关注组蛋白的共价修饰调控基因转录的分子机制，在组蛋白甲基化及去甲基化酶催化机理的研究中取得了一系列成果[30, 31]。

中科院上海生科院丁建平课题组也在表观遗传学的结构与功能方面做出了一系列出色工作[32-36]。中国科技大学生命科学学院施蕴渝院士课题组及相关研究人员也在表观遗传学的机理方面，利用结构生物学（NMR 技术结合蛋白晶体学）研究相关蛋白与核酸相互作用，重要生物过程（例如转录及有丝分裂）中的甲基化、乙酰化的识别与相互作用方面做出重要研究成果[37]。

复旦大学的后起之秀徐彦辉教授课题组揭示了一种组蛋白去甲基化调控的新机制，研究确立了一个辅因子直接调控组蛋白去甲基化的模型，对于我们了解以催化活性为基础的表观遗传调控具有重要影响[38, 39]。徐彦辉课题组解析了多个复合物晶体结构，包括 Gtr1p-Gtr2p 复合物[40]，控制生物体大小的信号传导 Hippo 通路中 YAP-TEAD 复合物晶体结构[41]。还解析了识别非修饰组蛋白 H3 精氨酸相关的 UHRF1 的 PHD 结构域[42]。

（三）免疫与疾病相关的结构生物学研究

近年来，天然免疫研究中的重要进展是发现及阐明了宿主细胞识别双链 DNA 的分子机制，特别是确立了一条由全新第二信使分子环二核苷酸（cGAMP、c-di-GMP、c-di-AMP）介导的重要信号传导通路，STING/cGAS 通路，我国学者武汉大学的舒红兵院士及北京大学

蒋争凡教授，特别是美国西南医学中心的陈志坚教授等对于此通路的发现和确定做出了杰出贡献。其中牵涉的蛋白质三维结构成为众多结构生物学家的热点研究内容，我国结构生物学者中科院生物物理所刘志杰研究员实验室[43]、北京大学的苏晓东教授课题组[44]以及山东大学的谷立川教授课题组，几乎同时解析了重要天然免疫系统接头信号分子 STING 及其调控分子，第二信使 c-di-GMP 复合物的晶体结构[45]。近年来，谷立川课题组还解析及阐明了其他几个与细菌致病性相关的重要蛋白质及其复合物晶体结构[46–48]。

中科院生物物理所王大成院士课题组解析的人神经退行性疾病相关重要蛋白 Aprataxin 同源物 Hnt3 与 DNA 复合物的晶体结构[49]，刘迎芳研究员课题组抗病毒蛋白 ZAP[50]，以及细胞凋亡吞噬信号通路的 TTR-52 蛋白[51]等的结构与功能研究。饶子和院士课题组解析了手足口病致病病毒 EV71 的全病毒颗粒高分辨率的三维结构，世界范围内第一次同时获得了同一种病毒的两种不同构象的高分辨率三维结构[52]，饶院士课题组还发表了 Noro 病毒的相关研究工作[53]。

植物与动物体，都编码一类高度保守的蛋白质——NBS-LRR 蛋白。这类蛋白对动植物种的免疫反应都具有很重要的作用，但是，目前人们对病原体激活这类蛋白从而引起免疫反应的分子机制了解的还很少。清华大学柴继杰教授领导的研究组则在植物病菌及其他病原微生物与宿主互作的结构与机理研究中做出了一系列的重要贡献[46, 54–56]，以及最近解析出的拟南芥免疫复合物 FLS2 -BAK1 的晶体结构[57]。施一公研究组与颜宁研究组合作，通过解析 TALE 蛋白同 DNA 复合物、甲基化的 DNA 复合物及 DNA-RNA 杂交复合物的晶体结构揭示了植物病菌效应蛋白 TAL effector（TALEN）在不同情况下选择识别宿主 DNA 序列的分子机理[58, 59]，为 TALEN 这一重要生物技术工具的发展提供了清晰的分子基础。2012 年，杨茂君教授研究组解析了金黄色葡萄球菌致病蛋白 ClfB 的晶体结构并提出其多底物结合的机制，为彻底清除金黄色葡萄球菌感染引发的疾病提供了新的视点[60]。另外，王新泉教授研究组在免疫反应和调控中细胞因子特异结合并激活其受体分子，以及病原体通过靶向细胞因子网络逃避宿主免疫攻击的结构机理研究中获得了一系列重要成果，包括人体炎症反应中起重要调控作用的 IL-1 以及在骨代谢过程中起关键作用的 RANKL 体内发挥功能的结构基础[61]；病毒 CrmD 蛋白是如何通过结合趋化因子帮助病毒逃避宿主免疫攻击的机制[62]等。以上杰出的工作显示我国结构生物学在病毒及病原菌的致病机理及机体自身免疫反应相关的研究领域在国际上亦处于优势地位。NIBS 邵峰实验室多年来专注于致病细菌与宿主的研究，取得了国际瞩目的优异成果，最近的研究论文发现人 NLRC4 识别细菌 flagellin[63]，不久柴继杰实验室即解析出 NLRC4 的晶体结构[64]。南开大学沈月全教授课题组的研究成果“免疫应答中关键蛋白 STIM1 的激活机制”发表在《美国国家科学院院刊》上[65]。

（四）生物大分子机器的构造与组装的研究

生物大分子机器在细胞中发挥着重要的作用，长期以来，由于其组装亚基多、表达纯

化困难，代表了结构生物学研究中的一个难点。可喜的是，我国结构生物学家近年来在针对生物大分子机器的结构生物学研究中利用冷冻电镜、X 射线晶体衍射等技术取得了一系列重要成果。值得一提的是，2012 年隋森芳院士研究组通过冰冻电镜技术和单颗粒分析的方法重构了囊泡转运系统中重要的马达蛋白 NSF 在水解 ATP 过程中各个状态的三维结构，以及它与底物形成的 20S 复合体的负染电镜三维结构[66]。这一工作首次发现 NSF 水解 ATP 过程中的构象变化，并且首次揭示了 NSF 同底物相互作用的重要结构信息，对于最终阐明 SNARE 复合体解开的机制具有非常重要的意义。2011 年 3 月，施一公研究组首次报道了枯草芽孢杆菌内蛋白酶体调节亚基 MecA-ClpC 复合物的三个相关晶体结构，结合大量的生化实验数据，揭示了六聚体 MecA-ClpC 复合物的组装方式，阐明了 MecA 介导 ClpC 激活的分子机理，并提供了 MecA-ClpC 执行功能的结构基础[67]，为研究真核生物内更为复杂的泛素—蛋白酶体系统提供了方法论和实验基础。王宏伟教授对 WHAMM 蛋白协调微管，微丝细胞骨架系统在细胞内膜转运中的分子机制及核糖体 RNA 成熟过程中相关复合体进行了一系列冷冻电镜研究[68-70]。杨茂君实验室在 2010 年鉴定了一类新的 E3 泛素连接酶复合体——MAGE-RING 复合体，并通过解析 MAGE-G1-NSE1 复合物的晶体结构揭示了 MAGE 家族蛋白激活 RING 结构域蛋白泛素连接酶活性的分子机制[69]。在清华大学建立实验室四年来，高宁研究组采用冷冻电镜单颗粒技术解析了一系列核糖体成熟因子和核糖体亚基的复合物结构，从结构和功能上阐述了这些成熟因子的生理作用[70]。中国科技大学施蕴渝院士、滕脉坤教授和牛立文教授实验室在自噬复合物、FANCM-MHF 复合物、SNARE 复合物等大分子机器及构造方面也作出了很好的工作[71-74]；北京大学郑晓峰教授实验室在 PACSIN 复合物的组装方面有新进展[75]；近期回国的浙江大学叶升教授实验室在大肠杆菌 FtsZ 复合物组装成微丝及产生机械力的研究取得重大突破[76]，这一系列重要成果标志着我国针对生物大分子机器的结构生物学探索也处于国际前沿水平。

（五）细胞凋亡与信号传导通路中分子结构与机制的研究

2010 年，清华大学施一公与颜宁研究组共同报道了细胞凋亡研究模式生物秀丽线虫（*Caenorhabditis elegans*）中细胞凋亡小体 CED-4 的晶体结构，初步揭示了 CED-4 激活 CED-3 的分子机理[77]，这是在细胞凋亡分子机理的研究中具有十分重要意义的工作。此后，施一公研究组还在细胞凋亡相关研究领域作出了诸多贡献，包括通过解析 DIAP1 及 DIAP1 与 drICE 复合物的晶体结构揭示了 DIAP1 抑制 Drice 的分子机制[78]；通过解析淋巴瘤相关的转位基因 MALT1 中的 paracaspase 区域，揭示其执行功能的结构基础[79]等。北京大学苏晓东课题组近年来系统地研究了与神经退行性疾病相关的 Caspase-6 结构与功能，解析了 Caspase-6 的各种晶体结构并且进行了大量生化实验，发现了该蛋白酶与其他 Caspase 不同，具有自剪切的调节活性功能[80]，还对 Caspase-6 的磷酸化抑制活性及 Pro-domain 的功能做了详细系统的机理研究[81]，这些结果是 Caspase-6 研究中取得的很好成

果，得到国际相关领域的关注，被国际著名综述期刊 *Annual Review of Pharmacol. & Toxicol.* 邀请写综述文章。以上述各项工作为代表的一系列成果标志着我国与细胞凋亡相关的分子机制的研究领域处于国际领先地位。

信号通路是指能将细胞外的分子信号经细胞膜传入细胞内发挥效应的一系列酶促反应通路。它涉及一系列酶特别是蛋白激酶的活力调控。吴嘉伟教授研究组通过解析 AMPK 蛋白片段及其与调控因子的复合物晶体结构揭示了 AMP/ATP 别构调控 AMPK 的结构基础[82, 83]；解析了 p38α 与其磷酸酶 MKP5 上含 KIM 的 MKB（MAP kinase binding）结构域的复合体晶体结构，发现了一种全新的 MAPK-KIM 对接模式[84]。植物受体激酶参与了植物多种多样的生理与病理过程：调控分生组织的生长、抗病性、激素信号传递、组织发育、共生和自交不亲和等。柴继杰教授实验室解析了两类重要的植物受体激酶晶体结构：① 识别植物重要激素油菜素内酯的受体激酶 BRI1（富含亮氨酸重复基序类型）晶体结构[85]；② 识别植物致病真菌病原相关分子模式几丁质的受体激酶 AtCERK1（LysM 类型）晶体结构[56]。此外，施一公研究组通过解析 UVR8 的晶体结构揭示了 UVR8 感知紫外线 UV-B 的分子机制[86]。颜宁教授研究组则通过对植物 ABA 受体 PYL 一系列的晶体结构研究，揭示了 PYL 对 ABA 感知的分子机制[87]。NIBS 邵峰高级研究员实验室在 *Cell* 杂志上报道了志贺氏痢疾杆菌和肠致病大肠杆菌的效应蛋白分子 VirA 和 EspG 采用独特的方式失活宿主的小 G 蛋白 Rab1，阻断 Rab1 介导的膜泡运输过程，从而有效抑制宿主抗细菌感染防御系统的激活[88]。北京大学深圳研究生院的全军民教授课题组与汪涛课题组经过多年努力，终于在非常重要的 Polo-like 蛋白激 -1（PLK1）的自抑制调控结构基础及分子机理研究方面取得新进展[89]。

（六）病毒与病原菌相关结构及药物设计与优化

2012 年，清华大学杨茂君教授解析了线粒体呼吸链上二型 NADH 脱氢酶 NDH-2 的结构与功能，为针对 NDH-2 的抗疟疾及肺结核的药物设计提供了线索[11]。柴继杰教授研究组解析了肥胖相关蛋白 FTO 的晶体结构，寻找到了一些可抑制 FTO 酶活性的化合物，为将来的相关减肥药物的设计奠定了基础[90]。清华大学的饶子和研究组长期从事与新发、再发传染病病原体相关的蛋白质结构、功能以及创新药物的研究，也取得了一系列重要的原创性成果。2012 年，饶子和研究组与王军志研究组和英国牛津大学 Stuart 研究组合作，解析了手足口病致病病毒 EV71 的高分辨率三维结构，也是在全世界范围内第一次同时获得了同一种病毒的两种不同构象的 2.4-Å 高分辨率三维结构。这些结构的获取，为更加深入地了解 EV71 病毒的致病机制，以及发展针对性的预防及治疗手段提供了坚实的基础[52]。目前，研究组正针对 EV71 病毒进一步开展疫苗、治疗性抗体及小分子抑制剂的研究，争取为解决手足口病这一严重威胁我国公共健康安全的重大疾病做出更大的贡献。同年，饶子和研究组与中科院武汉病毒研究所胡志红教授等合作，在国际上首先解析了一种四级生物安全度的，致病性、致死率极高克里米亚—刚果出血热病毒 CCHFV 核蛋白的晶体结构，

阐明了其功能的独特性，拓展了对病毒核蛋白功能的认识，并且对于进一步深入研究病毒编码 NP 的功能异同，对于结构生物学导向的病毒重新分类及相关药物的开发研究都具有重要的意义[91]。

中国近两年在结构病毒生物学方面取得重大进展，中科院微生物所的结构病毒学家高福研究员 2013 年在《科学》杂志上连续发表了两篇研究论文，探讨了如何才会发生禽流感感染人类这种情况。在第一项研究中，来自中国科学院的研究人员采用 X 射线晶体学，在原子水平上显现了突变是如何改变 H5N1 禽流感病毒对人类呼吸系统细胞的结合力的[92]。在第二项研究中，来自中国农业科学院的研究团队构建出了一种能够更轻易在哺乳动物之间传播的 H5N1/H1N1 杂合病毒（hybrid viruse）[93]；高福课题组还解析了近期出现的新型人类冠状病毒 MERS-CoV 的致病分子基础[94]；2013 年中，高福研究员课题组还揭示了麻疹病毒血凝素（hemagglutinin）与上皮细胞受体 nectin-4 的复合体结构，解析了这两者之间在结构水平上的相互作用模式[95]；再早些时候，高福课题组还探究了 2009 年甲型 H1N1 流感病毒大爆发的原因，揭示了它的受体结合特性和药物结合基础[96]。北京大学的郑晓峰课题组解析了甲型流感病毒中 PB2 的结构，在甲流的变异及适应性研究中取得很好进展[97]。

NIBS 邵峰实验室在 *Science* 杂志报道了病原细菌效应蛋白通过直接共价修饰并失活宿主细胞中的泛素和泛素类蛋白从而导致宿主泛素信号通路发生功能紊乱的新的致病机制，为进一步药物设计发现了新的靶标[98]。中科院上海生化与细胞研究所的丁建平课题组也在解析药物设计靶标的三维晶体结构，阐明新机理方面取得了很好的研究成果，为进一步的药物设计打下了良好基础[99,100]。

（七）蛋白质与核酸的相互作用的结构与功能研究

蛋白质与各种形态的核酸（单双链 DNA、单双链 RNA）相互识别与作用，调控基因表达是生物学中的中心问题之一，即使一般认为比较简单的 dsDNA 与蛋白质的相互作用，迄今也并没有得到详尽的理解，北京大学的苏晓东教授实验室与许多其他实验室一直致力于蛋白与核酸相互作用研究，最近解析了时钟节律调控蛋白 CLOCK-BMAL1 的 DNA 结合结构域与 DNA 的复合物结构，补充了这一领域关于此蛋白与 DNA 相互作用机制的空白，这一成果在 *Cell Res.* 以封面文章发表[101]；苏晓东教授与哈佛大学谢晓亮教授课题组和北京大学生物动态光学成像中心孙育杰副研究员课题组的合作研究中，系统地证明了 DNA 中存在别构效应，为基因调控添加了微调机制，丰富了基因调控的方式[102]。除此之外，苏晓东课题组在蛋白与核酸相互作用方面还解析了大肠杆菌核糖体 23S RNA 中一个具有双功能的甲基转移酶 YebY 结构和多个突变体，并阐明了机理[103]。NIBS 叶克穷高级研究员实验室 2011 年在 *Nature* 上发表重要成果，是 C/D RNA 蛋白质复合物催化 RNA 核糖甲基化的结构机理方面取得了结构生物学的研究成果[104]。中国科技大学周丛照教授实验室系统研究了蓝藻（亦称蓝细菌）中控制氮代谢和异形胞分化的全局性转录因子 NtcA 被激

活的结构生物学机理，这一研究成果公布在 *PNAS* 杂志上[105]。

中科院生物物理所刘迎芳研究院课题组解析了 DNA 复制起始复合体（origin recognition complex，ORC）中 Orc6 亚基的结构[106]以及王大成院士课题组解析了毛白杨 4CL 蛋白及其与中间产物类似物的复合物晶体结构，并对其酶学机理进行了深入的探讨[107]。中科院上海生化与细胞研究所丁建平研究员课题组解析了 *Saccaromyces cerevisae* 以及 *P. Horikoshi* 的色氨酸转运 RNA 合成酶的结构，对色氨酸活化作用的机制有了一个全新的认知，并且对抗真菌药物设计以及关于色氨酸进化机制的研究具有指导意义[108，109]。除此之外，还对酵母端粒酶 Est1p 亚基鸟的嘌呤四重促进活性做了深入研究，提出这一活性是端粒延伸所必需的[110]。北京大学的伊成器课题组报道了关于 DNA 直接修复蛋白在寻找碱基损伤中的双审核机制的研究[111]。清华大学饶子和院士课题组解析了人类 CNOT6L 核酸酶结构域，解释了它对 poly（A）底物严格的识别特异性[112]。

三、展望及对策

蛋白质晶体学对新一代光源的需求

作为获取蛋白质等生物大分子及其复合物结构最主要手段的蛋白质晶体学，一直处于不断地发展之中。这些发展得益于生物化学、分子生物学技术的发展，同时同步辐射光源、探测器技术、衍射实验及结构计算技术的发展也极大地推动了蛋白质晶体学的应用。随着结构生物学的发展，需要解析的蛋白结构将会越来越困难，课题组之间的竞争越发激烈。在这种情况下，对蛋白质晶体学的要求就是要能够利用越来越小的晶体来解析结构。

获取能够衍射的蛋白质晶体是使用蛋白质晶体学解析结构的必须步骤，也是瓶颈之一，尤其是对于超大蛋白质复合物、膜蛋白等生物学意义显著的课题。随着各种结晶试剂的出现，往往研究者能够比较容易地获得尺寸在微米量级的晶体，而在此基础上进行优化，生长出尺寸接近 100 μm 的晶体变得相当困难。因此结构生物学研究者迫切需要能够对微米，甚至亚微米尺寸的晶体开展衍射实验，并且能够解析结构的实验手段。要能够对微米量级的晶体进行衍射实验，首先要求用于衍射的 X 射线能够聚焦到微米量级的光斑，而且光束的发散度必须控制在毫弧度的量级。由于样品体积非常微小，所以要求入射的光强也非常高。能够满足这种要求的光源只能是高性能的同步辐射装置，具体而言，需要发射度小到纳米弧度量级的同步辐射光源。

目前世界上正在运行的第三代同步辐射光源，其发射度在 3 ~ 4nmrad 之间。在这些光源上，可以为衍射实验提供尺寸为 5μm 左右，而且发射度在 3 ~ 5nmrad 的 X 射线。这种水平的 X 射线已经能够为蛋白质晶体学提供很大的帮助，但是结构生物学的发展，需要更小的聚焦光斑。德国在 2009 年建成的 Petra- Ⅲ光源，其发射度达到 1nmrad，能够提供更小的聚焦光斑，进一步满足结构生物学前沿研究的严苛需求。美国正在兴建的 NSLS- Ⅱ光源，其发射度也是 1nmrad。而瑞典正在建设的 MAX- Ⅳ光源，其发射度计划达到 0.25nmrad；巴

西新建的 Sirius 光源，发射度指标也确定在 0.26nmrad。这些发射度极低的光源，都能够提供尺寸在 1μm 左右的光斑，使得结构生物学研究所需要的样品体积大大减小。

在这种趋势之下，已有的第三代同步辐射装置也纷纷提出了改造计划。欧洲 ESRF、美国 APS 等光源也正式提出了将发射度降低到 0.1nmrad 的计划，日本的 SPring-8 则更加激进，提出将能量降低到 6GeV，发射度达到 0.01nmrad 的计划。可以看到，追求越来越小发射度，以获得越来越小的聚焦光斑，是一个非常明确的趋势。这个趋势是由用户驱动的，其中包括结构生物学对于越来越小的样品尺寸的需求。

基于这些发展态势，中科院提出了在北京地区建设发射度在 0.5nmrad，进一步可升级到 0.1nmrad 的北京先进光源的计划。

固然要获得如此之小的光斑，除了在加速器的技术需要改进之外，光束线、实验站上的技术同样需要发展。

首先由于光斑尺寸要达到微米量级，对于聚焦使用的光学元件，要求其表面的面型误差必须非常小，接近（甚至超出）了目前加工技术的极限。

其次，对于衍射仪器来说，要求机械精度要非常高：测角仪在转动 360° 的范围内，其机械精度要好于 100nm，甚至要求 10nm 的量级。这样就连重力、冷冻气流的影响都必须仔细考虑。而且以前从来不用过多考虑的微震动问题也成为关键，甚至整个实验环境的温度及稳定性要求也要小于 0.1°。

由于样品尺寸变得非常微小，如何在衍射实验中找到样品也成为一个问题。由于晶体非常小，往往在装载样品时，很难避免将部分母液也同时带上去，这些母液在冷冻情况下可能变成不透明的固体，在液滴中寻找到晶体的位置成为一个难题。而且利用可见光或者紫外光寻找蛋白晶体，不可避免受到液体折射的影响，所以我们“看到”的晶体位置和 X 射线“看到”的位置完全不同，就好像我们在水中看到的鱼，其位置由于光线折射的影响发生改变一样。对于比较大的晶体，这种偏差（也是微米量级）无关紧要，但是样品尺寸小到微米，就成了极大的问题。

当然，随着聚焦光斑尺寸的减小，单位面积上的光子通量极大增加，辐射损伤已经无法避免，要获得一个结构，需要多个晶体的衍射数据，相应的实验技术和数据处理手段也在发展之中。

这些都是未来在同步辐射光源上建设蛋白质晶体学线站必须考虑的问题。世界各国的同步辐射装置无不投入巨大的资源，开展这些关键技术的研究。

值得关注的是在 2009 年，美国的 X 射线自由电子激光装置 LCLS 成功运行；在 2012 年，日本 SACLA 自由电子激光装置也开始运行。瑞士目前正在建设的自由电子激光装置 SwissFEL 提出要与中方开展合作，韩国也计划建设 X 射线的自由电子激光装置。这种和同步辐射不同的光源，开启了利用 X 射线的新领域，即相干 X 射线应用的领域。

对于蛋白质晶体学而言，同样的小晶体，利用相干的 X 射线（X 射线自由电子激光）能够得到比同步辐射这种相干性还不够好的光源上更强的衍射信号。因此 X 射线自由电子激光一出现，人们立刻意识到这种新光源对于结构生物学的潜在用途。2013 年，德国的

Henry Chapman 领导的研究组利用 LCLS 光源，获得了微米大小晶体的衍射并解析了结构，证明了利用这种光源解析结构的可行性。

同样，自由电子激光解析结构也面临着很多技术问题。

首先是样品的操作问题。由于自由电子激光的强度极高，已经没有样品能够承受得了，一颗晶体只能够收集到一个衍射画面，要解析晶体结构，必须消耗数目众多的晶体。Henry Chapman 使用的 micro-jet 技术，将大量晶体一个个喷射出来，被命中的晶体将会产生衍射信号，由探测器记录。但是由于 X 射线自由电子激光是脉冲式的光源，在喷流中晶体的运动速度无法保证严格一致，因此晶体被命中的概率不高，目前只能达到 3% ~ 10%。加上解析结构需要上万张画面，因此一次实验需要消耗的晶体数目往往达上百万量级。

另外，对于这种衍射数据的处理方法还远远没有成熟。目前 Henry Chapman 使用了分子置换法解析了一些结构，但是对于反常散射中如何区分 I^+ 和 I^-，还没有任何办法。由于 I^+ 和 I^- 这两个衍射的空间位置无法区分，在常规晶体学实验中，我们可以先假设一个绝对方位，然后在结构解析过程中加以判断即可。但是自由电子激光实验收集的是上万张来自不同晶体的衍射画面，每张画面都有两种可能，如何区分目前还没有办法。最近一些研究者在尝试使用不同波长的自由电子激光同时照射、改变自由电子激光的强度来得到不同的反常散射强度（相当于不同波长的 X 射线），也取得了一些进展，但是总的来说，结构解析的方法学还处于开始阶段。

在探测器上也存在很多需要攻克的难关。由于自由电子激光的脉冲时间非常短，一般小于 100fs，我们在同步辐射上使用的探测器无法响应这么快的脉冲信号。目前自由电子激光上使用的探测器均是各实验室自行研制，根本没有成熟的产品，而且动态范围还远远不够（一般蛋白质晶体学需要动态范围在 5 万以上，而目前自由电子激光使用的探测器动态范围还不足 1000）。

当然，自由电子激光最吸引人的地方在于它具有不需要晶体即能解析结构的潜力。这方面也有很多科学家开展了方法学的研究。瑞典的 Janos Hajdu 领导的团队也在 2013 年报道了利用自由电子激光得到 mimivirus 低分辨的二维结构，显示了不用晶体获得结构的可能性。但是目前自由电子激光的脉冲强度还不足以获得足够的衍射信号来解析接近原子分辨率的结构（虽然破坏样品绰绰有余），要得到病毒颗粒接近原子分辨率的结构，需要自由电子激光的脉冲强度起码要提高 1 个数量级，而目前还没有成熟的解决方案。总而言之，在最近的十年，同步辐射以及 X 射线自由电子激光出现了激动人心的进展。对于同步辐射而言，进一步降低发射度，为结构生物学提供尺寸为微米，甚至亚微米的光斑是一个得到公认的趋势，当然我们还要解决诸多实验上的问题。自由电子激光也显示了在结构生物学中发挥重要作用的前景，一样也有很多技术问题需要解决。

考虑到在现有客观条件下，在中国 XFEL 的立项还将经历较长过程，国际合作成为尽快推动中国发展 XFEL 的良好模式。 最近，中科院与瑞士保罗谢勒研究所共同提议在“瑞士自由电子激光（SwissFEL）”装置上建设一条“中国硬 X 射线自由电子激光光束站”，预计中方投入经费约 1.5 亿元人民币。 据悉，该方案我国只需用十二分之一的投资便能获得

六分之一的使用机时。会议执行主席、中科院物理所研究员、北京凝聚态国家实验室首席科学家丁洪评价说："更重要的是，这足以使我国几乎与世界同步拥有自己的硬 X 射线自由电子激光实验平台。"

在中国的同步辐射、自由电子激光建设相对滞后的情况下，蛋白质晶体学界应该推动北京先进光源的建设计划，并且积极推动瑞士自由电子激光合作建设的计划，同时致力于发展在这些新一代光源上开展结构解析的方法学研究。只有如此，我们才能够在未来的研究中占有一席之地。

参 考 文 献

[1] Koopmann R, Cupelli K, Redecke L, et al. In vivo protein crystallization opens new routes in structural biology [J]. Nat Methods, 2012, 9: 259-262.

[2] Redecke L, Nass K, DePonte D P, et al. Natively inhibited Trypanosoma brucei cathepsin B structure determined by using an X-ray laser [J]. Science, 2013, 339: 227-230.

[3] Helliwell J R. How to solve protein structures with an X-ray laser [J]. Science, 2013, 339: 146-147.

[4] Wang W, Hou H, Du Q, et al. Solution SAXS studies of RecQ from Deinococcus radiodurans and its complexes with junction DNA substrates [J]. J Biol Chem, 2013, Sep.26.

[5] Liu Z C, Xu R, Dong Y H. Phase retrieval in protein crystallography [J]. Acta Crystallogr A.2012, 68: 256-265.

[6] Pan X, Li M, Wan T, et al. Structural insights into energy regulation of light-harvesting complex CP29 from spinach [J]. Nat Struct Mol Biol, 2011,18: 309-315.

[7] Tang L, Bai L, Wang W, Jiang T. Crystal structure of the carnitine transporter and insights into the antiport mechanism [J]. Nat Struct Mol Biol, 2010,17: 492-496.

[8] Jiang D, Zhao Y, Wang X, et al. Structure of the YajR transporter suggests a transport mechanism based on the conserved motif A [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110: 14664-14669.

[9] Ye S, Li Y, Jiang Y.Novel insights into K^+ selectivity from high-resolution structures of an open K^+ channel pore [J]. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17: 1019-1023.

[10] Zhang P, Wang J, Shi Y. Structure and mechanism of the S component of a bacterial ECF transporter [J]. Nature, 2010, 468: 717-720.

[11] Gao X, Zhou L, Jiao X, et al. Mechanism of substrate recognition and transport by an amino acid antiporter [J]. Nature, 2010,463: 828-832.

[12] Ma D, Lu P, Yan C, et al. Structure and mechanism of a glutamate-GABA antiporter [J]. Nature, 2012, 483: 632-636.

[13] Dang S, Sun L, Huang Y, et al. Structure of a fucose transporter in an outward-open conformation [J]. Nature, 2010,467: 734-738.

[14] Sugihara J, Sun L, Yan N, Kaback H R.Dynamics of the L-fucose/H+ symporter revealed by fluorescence spectroscopy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 14847-14851.

[15] Sun L, Zeng X, Yan C, et al. Crystal structure of a bacterial homologue of glucose transporters GLUT1-4 [J]. Nature, 2012, 490: 361-366.

[16] Lu F, Li S, Jiang Y, et al. Structure and mechanism of the uracil transporter UraA [J]. Nature, 2011 , 472: 243-246.

[17] Zhang X, Ren W, DeCaen P, et al. Crystal structure of an orthologue of the NaChBac voltage-gated sodium channel [J]. Nature, 2012, 486: 130-134.

[18] Zhang X, Wang J, Feng Y, et al. Structure and molecular mechanism of an anion-selective mechanosensitive channel of small conductance [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 18180-18185.

[19] Li X, Dang S, Yan C, et al. Structure of a presenilin family intramembrane aspartate protease [J] . Nature, 2013, 493: 56-61.

[20] Feng Y, Li W, Li J, et al. Structural insight into the type-II mitochondrial NADH dehydrogenases [J] . Nature, 2012, 491: 478-482.

[21] Xu K, Zhang M, Zhao Q, et al. Crystal structure of a folate energy-coupling factor transporter from Lactobacillus brevis [J] . Nature, 2013, 497: 268-271.

[22] Wang T, Fu G, Pan X, et al. Structure of a bacterial energy-coupling factor transporter [J] . Nature, 2013, 497: 272-276.

[23] Tan Q, Zhu Y, Li J, et al. Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex [J] . Science, 2013, 341: 1387-1390.

[24] Qiao Q, Li Y, Chen Z, et al. The structure of NSD1 reveals an autoregulatory mechanism underlying histone H3K36 methylation [J] . J Biol Chem, 2011, 286: 8361-8368.

[25] Sun L, Wang M, Lv Z, et al. Structural insights into protein arginine symmetric dimethylation by PRMT5 [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2011,108: 20538-20543.

[26] Yang N, Wang W, Wang Y, et al. Distinct mode of methylated lysine-4 of histone H3 recognition by tandem tudor-like domains of Spindlin1 [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 17954-17959.

[27] Liu H, Wang J Y S, Huang Y, et al. Structural basis for methylarginine-dependent recognition of Aubergine by Tudor [J] . Genes Dev, 2010, 24: 1876-1881.

[28] Hu H, Liu Y, Wang M, et al. Structure of a CENP-A-histone H4 heterodimer in complex with chaperone HJURP [J] . Genes Dev, 2011, 25: 901-906.

[29] Liu C P, Xiong C, Wang M, et al. Structure of the variant histone H3.3-H4 heterodimer in complex with its chaperone DAXX [J] . Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 1287-1292.

[30] Yang H, Han Z, Cao Y, et al. A companion cell-dominant and developmentally regulated H3K4 demethylase controls flowering time in Arabidopsis via the repression of FLC expression [J] . PLoS Genet, 2012, 8: e1002664.

[31] Yuan W, Wu T, Fu H, et al. Dense chromatin activates Polycomb repressive complex 2 to regulate H3 lysine 27 methylation [J] . Science, 2012, 337: 971-975.

[32] Li W, Zhong C, Li L, et al. Molecular basis of the acetyltransferase activity of MEC-17 towards α-tubulin [J] . Cell Res, 2012, 22: 1707-1711.

[33] He Y F, Li B Z, Li Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA [J] . Science, 2011, 333: 1303-1307.

[34] Sun B, Guo S, Tang Q, et al. Regulation of the histone acetyltransferase activity of hMOF via autoacetylation of Lys274 [J] . Cell Res, 2011, 21: 1262-1266.

[35] Xu S, Wu J, Sun B, et al. Structural and biochemical studies of human lysine methyltransferase Smyd3 reveal the important functional roles of its post-SET and TPR domains and the regulation of its activity by DNA binding [J] . Nucleic Acids Res, 2011, 39: 4438-4449.

[36] Yang B, Zhong C, Peng Y, et al. Molecular mechanisms of "off-on switch" of activities of human IDH1 by tumor-associated mutation R132H [J] . Cell Res, 2010, 20: 1188-1200.

[37] He C, Pillai S S, Taglini F, et al. Structural analysis of Stc1 provides insights into the coupling of RNAi and chromatin modification [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2013,110: E1879-1888.

[38] Fang R, Chen F, Dong Z, et al. LSD2/KDM1B and its cofactor NPAC/GLYR1 endow a structural and molecular model for regulation of H3K4 demethylation [J] . Mol Cell, 2013,49: 558-570.

[39] Chen F, Yang H, Dong Z, et al. Structural insight into substrate recognition by histone demethylase LSD2/KDM1b [J] . Cell Res, 2013,23: 306-309.

[40] Gong R, Li L, Liu Y, et al. Crystal structure of the Gtr1p-Gtr2p complex reveals new insights into the amino acid-

induced TORC1 activation [J]. Genes Dev, 2011, 25: 1668–1673.

[41] Li Z, Zhao B, Wang P, et al. Structural insights into the YAP and TEAD complex [J]. Genes Dev, 2010,24: 235–240.

[42] Hu L, Li Z, Wang P, et al. Crystal structure of PHD domain of UHRF1 and insights into recognition of unmodified histone H3 arginine residue 2 [J]. Cell Res, 2011, 21: 1374–1378.

[43] Ouyang S, Song X, Wang Y, et al. Structural analysis of the STING adaptor protein reveals a hydrophobic dimer interface and mode of cyclic di–GMP binding [J]. Immunity, 2012, 36: 1073–1086.

[44] Huang Y H, Liu X Y, et al. The structural basis for the sensing and binding of cyclic di–GMP by STING [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 728–730.

[45] Shang G, Zhu D, Li N, et al. Crystal structures of STING protein reveal basis for recognition of cyclic di–GMP [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 725–727.

[46] Cheng W, Yin K, Lu D, et al. Structural insights into a unique Legionella pneumophila effector LidA recognizing both GDP and GTP bound Rab1 in their active state [J]. PLoS Pathog, 2012,8 : e1002528.

[47] Li B, Li N, Wang F, et al. Structural insight of a concentration–dependent mechanism by which YdiV inhibits Escherichia coli flagellum biogenesis and motility [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40: 11073–11085.

[48] Li N, Zhang C, Li B, et al. Unique iron coordination in iron–chelating molecule vibriobactin helps Vibrio cholerae evade mammalian siderocalin–mediated immune response [J]. J Biol Chem, 2012, 287: 8912–8919.

[49] Gong Y, Zhu D, Ding J, et al. Crystal structures of aprataxin ortholog Hnt3 reveal the mechanism for reversal of 5' –adenylated DNA [J]. Nat Struct Mol Biol, 2011, 18: 1297–1299.

[50] Chen S, Xu Y, Zhang K, et al. Structure of N–terminal domain of ZAP indicates how a zinc–finger protein recognizes complex RNA [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 430–435.

[51] Kang Y, Zhao D, Liang H, et al. Structural study of TTR–52 reveals the mechanism by which a bridging molecule mediates apoptotic cell engulfment [J]. Genes Dev, 2012, 26: 1339–1350.

[52] Wang X, Peng W, Ren J, et al. A sensor–adaptor mechanism for enterovirus uncoating from structures of EV71 [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 424–429.

[53] Chen Y, Tan M, Xia M, et al. Crystallography of a Lewis–binding norovirus, elucidation of strain–specificity to the polymorphic human histo–blood group antigens [J]. PLoS Pathog, 2011, 7: e1002152.

[54] Maekawa T, Cheng W, Spiridon LN, et al. Coiled–coil domain–dependent homodimerization of intracellular barley immune receptors defines a minimal functional module for triggering cell death [J]. Cell Host Microbe, 2011, 9: 187–199.

[55] Bai S, Liu J, Chang C, et al. Structure–function analysis of barley NLR immune receptor MLA10 reveals its cell compartment specific activity in cell death and disease resistance [J]. PLoS Pathog, 2012, 8: e1002752.

[56] Liu T, Liu Z, Song C, et al. Chitin–Induced Dimerization Activates a Plant Immune Receptor [J]. Science, 2012, 336: 1160–1164.

[57] Sun Y, Li L, Macho AP, et al. Structural Basis for flg22–Induced Activation of the Arabidopsis FLS2–BAK1 Immune Complex [J]. Science, 2013,10 October[DOI: 10.1126/science.1243825].

[58] Yin P, Deng D, Yan C, et al. Specific DNA–RNA hybrid recognition by TAL effectors [J]. Cell Rep, 2012,2: 707–713.

[59] Deng D, Yan C, Pan X, et al. Structural basis for sequence–specific recognition of DNA by TAL effectors [J]. Science, 2012,335: 720–723.

[60] Xiang H, Feng Y, Wang J, et al. Crystal structures reveal the multi–ligand binding mechanism of Staphylococcus aureus ClfB [J]. PLoS Pathog, 2012, 8: e1002751.

[61] Luan X, Lu Q, Jiang Y, et al. Crystal structure of human RANKL complexed with its decoy receptor osteoprotegerin [J]. J Immunol, 2012, 189: 245–252.

[62] Xue X, Lu Q, Wei H, et al. Structural basis of chemokine sequestration by CrmD, a poxvirus–encoded tumor necrosis factor receptor [J]. PLoS Pathog, 2011, 7: e1002162.

[63] Zhao Y, Yang J, Shi J, et al. The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus [J] . Nature, 2011, 477: 596–600.
[64] Hu Z, Yan C, Liu P, et al. Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism [J] . Science, 2013, 341: 172–175.
[65] Yang X, Jin H, Cai X, et al. Structural and mechanistic insights into the activation of Stromal interaction molecule 1 (STIM1) [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 5657–5662.
[66] Chang L F, Chen S, Liu C C, et al. Structural characterization of full–length NSF and 20S particles [J] . Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 268–275.
[67] Wang F, Mei Z, Qi Y, et al. Structure and mechanism of the hexameric MecA–ClpC molecular machine [J] . Nature, 2011, 471: 331–335.
[68] Shen Q T, Hsiue P P, Sindelar C V., et al. Structural insights into WHAMM–mediated cytoskeletal coordination during membrane remodeling [J] . J Cell Biol, 2012, 199: 111–124.
[69] Doyle J M, Gao J, Wang J, et al. MAGE–RING protein complexes comprise a family of E3 ubiquitin ligases [J] . Mol Cell, 2010, 39: 963–974.
[70] Guo Q, Yuan Y, Xu Y, et al. Structural basis for the function of a small GTPase RsgA on the 30S ribosomal subunit maturation revealed by cryoelectron microscopy [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 13100–13105.
[71] Li S, Wandel M P, Li F, et al. Sterical hindrance promotes selectivity of the autophagy cargo receptor NDP52 for the danger receptor galectin–8 in antibacterial autophagy [J] . Sci Signal, 2013, 6: ra9.
[72] Tao Y, Jin C, Li X, et al. The structure of the FANCM–MHF complex reveals physical features for functional assembly [J] . Nat Commun, 2012,3: 782.
[73] Wang W, Wang L, Zou Y, et al. Cooperation of Escherichia coli Hfq hexamers in DsrA binding [J] . Genes Dev, 2011, 25: 2106–2117.
[74] Wang J, Gossing M, Fang P, et al. Epsin N–terminal homology domains bind on opposite sides of two SNAREs [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 12277–12282.
[75] Bai X, Meng G, Luo M, et al. Rigidity of wedge loop in PACSIN 3 protein is a key factor in dictating diameters of tubules [J] . J Biol Chem, 2012, 287: 22387–22396.
[76] Li Y, Hsin J, Zhao L, et al. FtsZ protofilaments use a hinge–opening mechanism for constrictive force generation [J] . Science, 2013, 341: 392–395.
[77] Qi S, Pang Y, Hu Q, et al. Crystal structure of the Caenorhabditis elegans apoptosome reveals an octameric assembly of CED–4 [J] . Cell, 2010, 141: 446–457.
[78] Li X, Wang J, Shi Y. Structural mechanisms of DIAP1 auto–inhibition and DIAP1–mediated inhibition of drICE [J] . Nat Commun, 2011, 2: 408.
[79] Yu J W, Jeffrey P D, Ha J Y, et al. Crystal structure of the mucosa–associated lymphoid tissue lymphoma translocation 1 (MALT1) paracaspase region [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 21004–21009.
[80] Wang X J, Cao Q, Liu X, et al. Crystal structures of human caspase 6 reveal a new mechanism for intramolecular cleavage self–activation [J] . EMBO Rep, 2011, 11: 841–847.
[81] Cao Q, Wang X J, Liu C W, et al. Inhibitory mechanism of caspase–6 phosphorylation revealed by crystal structures, molecular dynamics simulations, and biochemical assays [J] . J Biol Chem,2012, 287: 15371–15379.
[82] Chen L, Wang J, Zhang Y Y, et al. AMP–activated protein kinase undergoes nucleotide–dependent conformational changes [J] . Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 716–718.
[83] Chen L, Xin F J, Wang J, et al. Conserved regulatory elements in AMPK [J] . Nature,2013,498: E8–10.
[84] Zhang Y Y, Wu J W, Wang Z X. A distinct interaction mode revealed by the crystal structure of the kinase p38α with the MAPK binding domain of the phosphatase MKP5. Sci Signal 2011,4: ra88.
[85] She J, Han Z, Kim T W, et al. Structural insight into brassinosteroid perception by BRI1 [J] . Nature, 2011,474: 472–476.
[86] Wu D, Hu Q, Yan Z, et al. Structural basis of ultraviolet–B perception by UVR8 [J] . Nature, 2012, 484: 214–219.

[87] Hao Q, Yin P, Li W, et al. The molecular basis of ABA–independent inhibition of PP2Cs by a subclass of PYL proteins [J] . Mol Cell,2011, 42: 662–672.
[88] Dong N, Zhu Y, Lu Q, et al. Structurally distinct bacterial TBC–like GAPs link Arf GTPase to Rab1 inactivation to counteract host defenses [J] . Cell, 2012, 150: 1029–1041.
[89] Xu J, Shen C, Wang T, et al. Structural basis for the inhibition of Polo–like kinase 1 [J] . Nat Struct Mol Biol, 2013, 20: 1047–1053.
[90] Han Z, Niu T, Chang J, et al. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity [J] . Nature, 2010, 464: 1205–1209.
[91] Guo Y, Wang W, Ji W, et al. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein reveals endonuclease activity in bunyaviruses [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 5046–5051.
[92] Zhang W, Shi Y, Lu X, et al. An airborne transmissible avian influenza H5 hemagglutinin seen at the atomic level [J] . Science, 2013, 340: 1463–1467.
[93] Shi Y, Zhang W, Wang F, et al. Structures and Receptor Binding of Hemagglutinins from Human–Infecting H7N9 Influenza Viruses [J] . Science, 2013, 342: 243–247.
[94] Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS–CoV and its receptor CD26 [J] . Nature, 2013, 500: 227–231.
[95] Zhang X, Lu G, Qi J, et al. Structure of measles virus hemagglutinin bound to its epithelial receptor nectin–4 [J] . Nat Struct Mol Biol, 2013, 20: 67–72.
[96] Li Q, Qi J, Zhang W, et al. The 2009 pandemic H1N1 neuraminidase N1 lacks the 150–cavity in its active site [J] . Nat Struct Mol Biol, 2010, 17: 1266–1268.
[97] Liu Y, Qin K, Meng G, et al. Structural and functional characterization of K339T substitution identified in the PB2 subunit cap–binding pocket of influenza A virus [J] . J Biol Chem, 2013, 288: 11013–11023.
[98] Cui J, Yao Q, Li S, et al. Glutamine deamidation and dysfunction of ubiquitin/NEDD8 induced by a bacterial effector family [J] . Science, 2010, 329: 1215–1218.
[99] Zhou M, Dong X, Baldauf C, et al. A novel calcium–binding site of von Willebrand factor A2 domain regulates its cleavage by ADAMTS13 [J] . Blood, 2011, 117: 4623–4631.
[100] Du J, Yang H, Zhang D, et al. Structural basis for the blockage of IL–2 signaling by therapeutic antibody basiliximab [J] . J Immunol, 2010, 184: 1361–1368.
[101] Wang Z, Wu Y, Li L, et al. Intermolecular recognition revealed by the complex structure of human CLOCK–BMAL1 basic helix–loop–helix domains with E–box DNA [J] . Cell Res, 2013, 23: 213–224.
[102] Kim S, Broströmer E, Xing D, et al. Probing Allostery Through DNA [J] . Science, 2013,339: 816–819.
[103] Wang K T, Desmolaize B, Nan J, et al. Structure of the bifunctional methyltransferase YcbY (RlmKL) that adds the m7G2069 and m2G2445 modifications in Escherichia coli 23S rRNA [J] . Nucleic Acids Res, 2012, 40: 5138–5148.
[104] Lin J, Lai S, Jia R, et al. Structural basis for site–specific ribose methylation by box C/D RNA protein complexes [J] . Nature, 2011, 469: 559–563.
[105] Zhao M X, Jiang Y L, He Y X, et al. Structural basis for the allosteric control of the global transcription factor NtcA by the nitrogen starvation signal 2–oxoglutarate [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2010,107: 12487–12492.
[106] Liu S, Balasov M, Wang H, et al. Structural analysis of human Orc6 protein reveals a homology with transcription factor TFIIB [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 7373–7378.
[107] Hu Y, Gai Y, Yin L, et al. Crystal structures of a Populus tomentosa 4–coumarate: CoA ligase shed light on its enzymatic mechanisms [J] . Plant Cell, 2010, 22: 3093–3104.
[108] Zhou M, Dong X, Shen N, et al. Crystal structures of Saccharomyces cerevisiae tryptophanyl–tRNA synthetase: new insights into the mechanism of tryptophan activation and implications for anti–fungal drug design [J] . Nucleic Acids Res, 2010,38: 3399–3413.
[109] Dong X, Zhou M, Zhong C, et al. Crystal structure of Pyrococcus horikoshii tryptophanyl–tRNA synthetase and

structure-based phylogenetic analysis suggest an archaeal origin of tryptophanyl-tRNA synthetase [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38: 1401-1412.

[110] Zhang M L, Tong X J, Fu X H, et al. Yeast telomerase subunit Est1p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation [J]. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17: 202-209.

[111] Yi C, Chen B, Qi B, et al. Duplex interrogation by a direct DNA repair protein in search of base damage [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 671-676.

[112] Wang H, Morita M, Yang X, et al. Crystal structure of the human CNOT6L nuclease domain reveals strict poly(A) substrate specificity [J]. EMBO J, 2010, 29: 2566-2576.

撰稿人：苏晓东　董宇辉　何建华　施一公　丁建平　杨　娜 等

功能分子晶体研究进展

一、引言

随着 X 射线衍射科学与技术的发展，现代晶体结构测定不仅能够精确，而且能够快速测定小分子化合物的晶体结构。因此，大量的晶体结构已经被测定。这些晶体学数据无疑为自下而上构筑功能晶态材料提供了重要知识宝库。

晶体工程是研究小分子结晶、结构预测、晶体设计、结构与性能调控的科学，其研究对象主要是有机分子、金属配合物、金属有机化合物等。相关化合物的功能涉及甚广，包括物理功能（如光、电、磁、非线性光学性质等）、化学功能（如吸附与分离、催化、手性）、生物功能（如药物晶型、药物缓释等），以及交叉学科功能（如传感、开关），等等，略示于图 1。

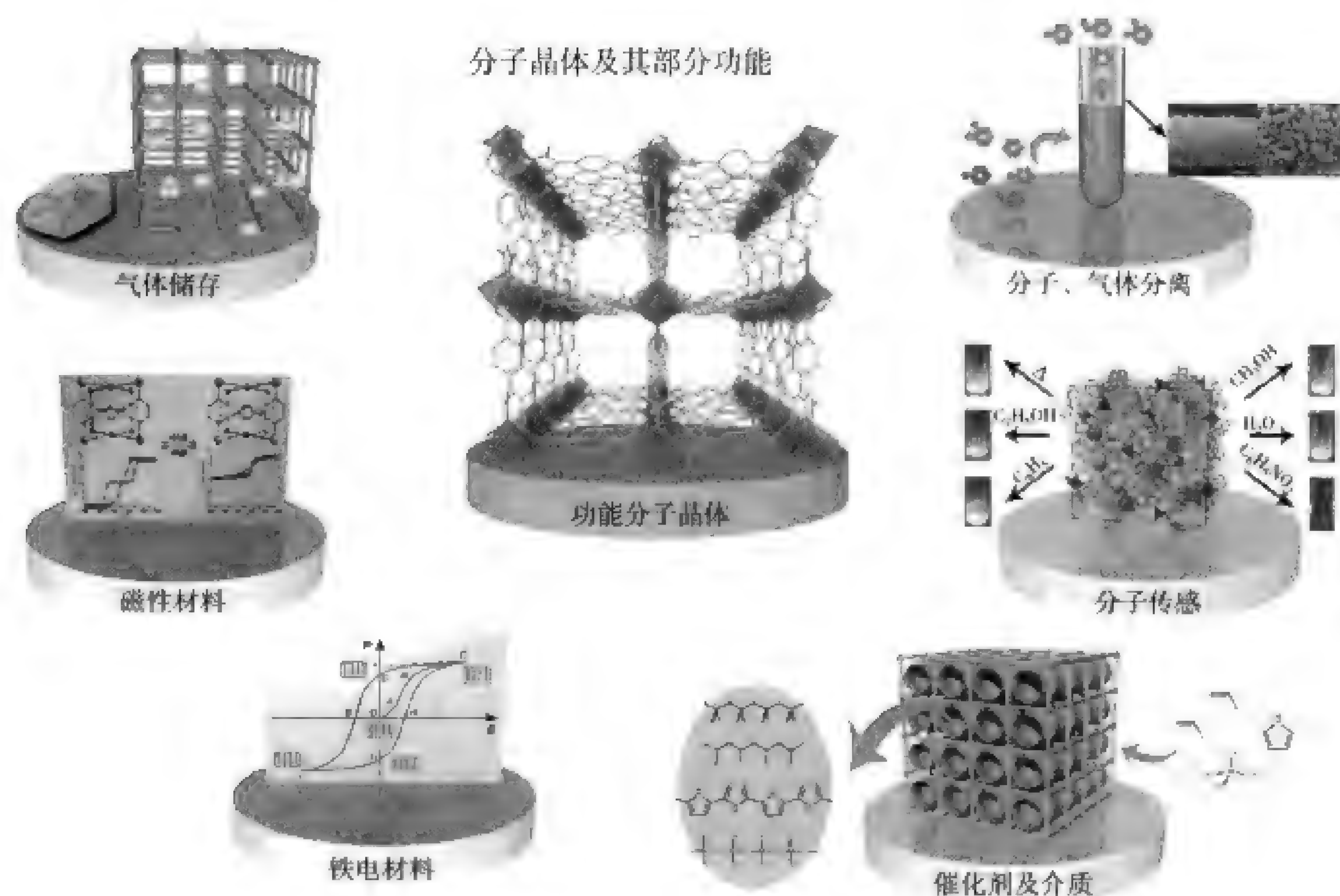


图 1　以金属配合物为代表的分子晶体及其部分相关功能示意图

随着科研投入的增加，我国近年来在这些研究领域中的研究条件迅速得到改善。同时，一大批中青年学者成长起来，逐步成为研究的主力军。因此，我国在晶体工程相关领域的研究迅速发展，取得了非常突出的成绩，在国际上已经占据一定的地位。例如，我国在微孔配位聚合物、高核簇合物、铁电材料等方面，已经在国际上形成一定的特色。同时，一些学者已经成为国际活跃、有影响的人物。

下文将主要对2010—2013年发表的一些比较有代表性的成果进行简要的总结。

二、功能分子晶体研究的最新进展

（一）多孔配位聚合物晶体工程

多孔配位聚合物在保持骨架结构稳定的前提下，去除占据内部空间的客体将获得持久的孔洞，从而成为一类新兴的分子基晶态多孔材料。2010—2013年，我国学者在多孔配位聚合物的组装方法、结构调控、吸附分离、荧光传感、催化等方面均取得重要进展。

1. 微孔材料与吸附分离

设计合成、功能与相关机理是当前多孔配位聚合物框架材料的研究热点。在前期设计合成首例 ncb 型多孔框架的基础上，张杰鹏等人提出了一个简明的网络几何分析方法，用于预测不同配体组合构建该新型多孔材料的可能性，得到了一系列孔洞大小、形状和吸附特性都被系统调控的同构材料[1]。同时，他们还设计合成了一系列结构新颖的多孔金属多氮唑框架[2]。通过对配体的分子设计，合理构筑了系列孔道表面被未配位多氮唑氮原子修饰的多孔材料[3]。其中，与经典的2-甲基咪唑锌 MAF-4 相比，同构的被多氮唑氮原子表面修饰后的3-甲基-1，2，4-三氮唑锌 MAF-7 对各种气体的吸附性能都有显著提高。而且，通过固溶体策略控制未配位氮原子的浓度，可以精确调控材料的吸附性能。使用双三氮唑配体组装了一个未配位氮原子两两组合、可螯合客体分子的多孔框架，张杰鹏等人实现了对二氧化碳的强吸附和高可逆性[4]；而且，通过多点单晶结构分析，获得了材料吸附不同数量二氧化碳后的精细结构，解释了吸附机理。结合多氮唑和羧基官能团的优点，他们还使用一个吡唑苯甲酸配体，组装了一个具有规则一维孔道的多孔框架，不但表现出较高的稳定性，还可生长于不锈钢针表面，用于高效、高选择性的固相微萃取[5]。

刘云凌等与沙特阿拉伯 M. Eddaoudi 等合作，利用功能化的金属有机平方结构（metal-organic squares，MOSs）通过强的氢键作用组装成了 ZSA-1 和 ZSA-2，分别具有分子筛 gis 和 rho 的拓扑结构，并具有稳固的微孔结构，BET 比表面积分别为 $1382m^2/g$ 和 $395m^2/g$，可稳定到300℃[6]。洪茂椿等利用带羧酸基团的刚性长臂三齿配体与过渡金属的盐类反应，获得带有大空腔构型的新颖金属超分子笼状化合物，其中心空腔的直径约为22Å，窗口尺寸为9Å×14Å，具有特大的孔隙率（理论计算为81.9%）。常压氮气吸附测得 BET 比

表面积为 $4043m^2/g$，Langmuir 比表面积为 $4624m^2/g$。采用临界二氧化碳活化处理的化合物在 77K 和 62 bar 下的氢气吸附量达到 9.08 wt%[7]。

施展等与美国 Jing Li 等合作报道了一个通过带有亚氨基和三嗪环的六羧酸配体构筑的具有 rht 拓扑结构的金属有机框架（metal-organic framework，MOF）结构。该结构与其他类似的 rht 结构相比，孔隙率和比表面积虽然属于较小的一类，但是对二氧化碳的吸附能力却是较高的。这种增强的二氧化碳的吸附能力归功于该化合物同时具有暴露的金属位点和 Lewis 碱性位点，而且较窄小的孔道也起到了增强气体与孔壁作用力的作用[8]。苏忠民等利用富氮配体构筑出具有类分子筛 sod 拓扑的孔状金属有机网络，该材料对于二氧化碳气体表现出优异的吸附能力，同时对于氮气/二氧化碳的混合气体表现出选择性吸附能力[9]。白俊峰等采用插入功能基策略，控制合成出一系列酰胺功能基修饰的金属有机骨架化合物，在保持高比表面的基础上实现了包括吸附量和选择性等性能的较大提高，特别是对二氧化碳具有很好的捕获和分离性能[9-11]。洪茂椿等利用四齿羧酸配体与 In（III）组装得到一例对水具有高度稳定的金属铟有机框架化合物，在常温常压下展现出对二氧化碳气体高选择性吸附[12]。张健等采用构筑 6 配位但是 4 连接的结构设计思路，利用 5- 羧基苯并咪唑和 Ni 合成了一个手性的具有三重穿插金刚石拓扑网络的多孔材料，在 273K 和 1 个大气压下的二氧化碳吸附量为 $94.74cm^3/g$。其在 273K 和 0.1 个大气压下对二氧化碳的吸附能力（$57.7cm^3/g$）要好于其他手性多孔材料[13]。王尧宇等合成了具有 ukv 拓扑的微孔配位聚合物，它对二氧化碳气体也表现出良好的选择性吸附性能[14]。

李丹等利用水合肼连接 4- 咪唑醛合成了双咪唑配体，与一系列金属离子（Zn^{2+}，Mn^{2+}，Cu^{2+}，Ni^{2+}）组装成功构筑了一系列非常稳定、具有金属空位活性点、拥有 gie 分子筛拓扑结构和螺旋二十四面体（gyroid）表面的多孔金属有机框架材料[15]。Gyroid 最小表面数学模型是美国太空总署科学家在 20 世纪 60 年代提出的，它在合成的多孔无机材料及天然生命体系中广泛存在，但未受金属有机框架材料研究者的重视，目前李丹等人发现该材料具有较好的 CO_2 捕获性能。

刘术侠等利用具有 sod 拓扑的孔状金属有机网络负载多金属氧酸盐，构筑以多酸为模板的三维开放式无机—有机杂化材料。在该化合物中，主体网络是由 H_3BTC 和 Cu 构筑的具有 sod 拓扑的网络，Keggin 型多酸阴离子｛$PW_{12}O_{40}$｝作为客体分子位于主体网络的笼型结构中。该化合物利用水解反应对于神经毒气模拟物具有优秀的吸附、分解能力[16]。王恩波等利用离子热条件合成出系列三维孔状多酸基有机—无机杂化材料，表现出优秀的气体吸附和离子交换能力[17]。

金属有机网络作为药物载体，具有结构可调控、载药量高、毒性低、缓释、靶向等优点，可以作为一类新型的药物载体。苏忠民等利用手性孔状金属有机网络作为药物载体，研究了对于抗癌药物的承载和传输性能研究，结果表明，该材料可以承载自身重量 50% 左右的药物分子，并且在模拟人体环境下 7 天释放 80% 左右的药物分子，呈现出缓释功能[18]。他们还利用经典的 ZIF-8 作为药物载体，结果表明，ZIF-8 可以承载自身重量 50% 左右的药物分子，在模拟肿瘤病灶条件下的药物释放量是人体正常环境下的 2 倍，呈现出药物释放的靶向作用[19]。

张健等成功结合了 zeolites 中的 TO_4 单元和 ZIFs 中的 M（imidazolate）$_4$ 单元，组装出了一类新型的杂化分子筛材料（hybrid ZIFs = HZIFs）。这类新的 HZIFs 材料具有比 ZIF 材料更高的热稳定性（达到 550℃）。另外 HZIFs 结构中含有潜在的 TO_4 催化作用位点，在选择性催化氧化苯甲醇至苯甲醛和可见光催化降解甲基橙废液等方面都表现出了良好的性能[20]。张健等特别分析了 A 型沸石分子筛网络（zeolite A or LTA），如果有效的移除每个四面体节点的一个连接，将使整个网络结构降解为 3- 连接模式，能有效地扩大该结构中的分子环，获得断键类型的分子筛拓扑结构（interrupted zeolites）。在该设计思想指导下，利用三齿的有机硼咪唑配体 BH（mim）3^- 与四面体配位的金属 Zn^{2+} 组装，成功实现了这类断键型的 LTA 结构（interrupted zeolite A）的构筑，获得了一例具有良好气体吸附性能的微孔材料 BIF-20。还发现只要改变辅助的有机羧酸配体，可以实现不同断键型分子筛结构的调控，获得了另一例具有 interrupted ATN 结构的化合物 BIF-21。相对而言，无机分子筛非常难构筑这类 interrupted zeolite，该研究使这一想法在金属有机配合物领域首次获得实现[21]。

朱广山等设计合成了一个具有十个苯环和六个羧酸基团的枝状配体 1，3，5-tris［3，5-di-（4-carboxy-phenyl-1-yl）phenyl-1-yl］benzene（TDCPB），利用这个配体成功合成了一个低密度的微孔金属有机骨架材料 JUC-100，比表面积为 2389 m^2/g[22]。该配体与金属 In 和 Mn 配位可以形成两个同构的具有 nia 拓扑的低密度框架材料 JUC-101 和 JUC-102。有趣的是，JUC-101 是带正电荷的离子框架，表现出了很高的比表面积（BET：3742m^2/g）以及很高的氢气吸附能力；JUC-102 则是带负电荷的离子框架，可以吸附带负电荷的染料分子[23]。他们还构筑了一个具有 4^4 层状结构的二维手性微孔金属有机框架材料 JUC-110。JUC-110 具有一维的开放孔道结构，以及很高的热稳定性和水热稳定性。JUC-110 的孔道尺寸为 4.5Å，正好位于甲醇和乙醇之间。气相色谱分离测试表明 JUC-110 有很好的醇水分离性能[24]。

曹荣等利用柔性的四羧酸配体与 Zn 离子在溶剂热的条件下自组装合成了一个以纳米尺度三角双锥多面体为构筑单元的高空隙率化合物，该化合物含有亲水性的内表面，对极性分子例如水和乙醇表现出很好的亲和性，有望应用于极性与非极性分子的分离[25]。利用同一配体还可得到具有离子交换功能的阴离子和阳离子金属羧酸框架[26]。他们还利用柔性配体合成了具有阴离子框架的化合物，通过离子交换的方法引入不同的季铵盐作为客体分子来支撑化合物的骨架，使得化合物的热稳定性得到巨大的提高，同时它们的孔道得到很好保持；并通过客体分子大小成功调节化合物的吸附性能[27]。

曾明华等构筑了首例具有双 π 墙的高稳定纳米孔道配位聚合物。该化合物具有良好的气体吸附性能，特别是相对于活性炭和具有类似孔道的 13X 分子筛，它展现出对碘分子优良的富集与控释效果。这一现象与客体 I_2 分子与主体双壁 π 电子的相互作用密切相关，而两者间交替的电荷转移导致载碘单晶的导电性能比碘单质剧增 440 倍[28]。他们还在水热条件下以单质碘为可变前驱模板合成了一例含 I_5^- 及 I_7^- 阴离子客体的新颖微孔配位聚合物，并首次发现指插及穿插并存的罕见结构现象。该化合物在 HCl 及 NaOH 水溶液中具有高稳定性，

通过晶态转换方式实现碘的可控释放与部分回复，同时伴随着阴离子客体分解反应[29]。

2. 多功能微孔配位聚合物

张健等利用四面体 Cu_4I_4 簇作为基本构筑单元，通过直线型配体三乙烯二胺（dabco）的连接成功合成了一例具有分子筛型 mtn 拓扑的簇有机框架化合物。该化合物的结构含两种类型的笼结构，笼内径分别达到了 2.6 nm 和 2.0 nm，具有非常大的孔体积；同时 Cu_4I_4 簇是一典型的荧光发光单元，因此该化合物的合成不仅为类分子筛材料的组装提供了一条簇单元构筑模式，还为荧光类分子筛材料的开发提供了新思路[30]。

吴新涛等利用配体 2，4，6- 三（4- 氨甲基苯甲酸）-1，3，5- 三嗪（H_3TTAA）和 $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ 在溶剂热下合成了一个二维微孔配位聚合物。该聚合物在相同的水热条件下，加入过量 4，4'- 联吡啶后，在 4，4'- 联吡啶的模板作用下可得到另一个含纳米级的矩形孔洞（7.5Å × 13.5Å）的二维配位聚合物。两个配位聚合物在紫外光下均可发射出很强的蓝色荧光，量子产率分别为 40.3% 和 13.7%。从室温 298 K 降温到 77 K 过程中，它们的荧光随之大大增强，量子产率分别增加到 74.5% 和 25.8%[31]。

朱广山等利用一个含有磷酸基团和羧酸基团的手性配体合成了一个具有质子传导性能的金属有机框架材料 JUC-121。将微米级的该材料分散到有机高分子 PVP 中制成了不同金属有机框架材料含量的复合基质膜。有趣的是，该膜材料在低湿度的条件大大提高了金属有机框架材料本身的质子传导性能，从此为制备在低湿度下使用的质子传导材料提供了新的途径[32]。

段春迎等以多酸为模板剂，通过氮氧化 4，4'- 联吡啶与钴离子构筑了金属有机框架结构材料，在此晶体材料的亲水性孔道中捕获了凝聚相的高核质子化水簇，以及系列高核质子化水簇 $H^+(H_2O)_{28}$、$H^+(H_2O)_{21}$ 和钾离子水簇 $K^+(H_2O)_{27}$。利用荧光标示的方法研究金属有机框架结构中的质子和水溶液中钾离子的交换过程及质子在簇结构的氢键作用方式对质子 / 钾离子交换的影响。从而成功模拟生命体系中的离子通道的结构和性能，成为少数几个具有天然膜功能的非肽生物膜[33]。将蓝色发光的三芳胺类配体组装铜离子 - 三苯胺多孔材料，通过铜（Ⅱ）对 NO 的选择性氧化过程，实现对 NO 分子的高选择性荧光识别和活细胞成像[34]。将具有绿色发光的稀土与三苯胺基团组装的稀土框架结构能够发射出蓝色和绿色荧光，作为比率荧光探针用于芳香醛类化合物的识别，同时通过荧光的变化可以方便地研究与芳香醛转化相关的催化过程[35]。

3. 柔性及响应型微孔配位聚合物

黄晓春等采用溶剂热合成方法，在各种组装条件（温度、酸度、溶剂体系）下，利用一个带双官能团的 5- 羧基苯并三氮唑配体，与锌（Ⅱ）盐合成得到一个金属 - 有机骨架结构，该结构呈现出罕见的柔性结构性质，通过逐步失去客体分子，结构发生一定的变化。进一步研究该柔性化合物与有机小分子作用的荧光性质发现，不同有机小分子作用于该化合物，由于结构的变化导致荧光性质的明显变化，因此该化合物可作为一些难于分离

和检测的有机小分子（如带不同取代基的苯分子）的荧光传感器[36]。张杰鹏等人利用框架柔性控制大共扼荧光配体（咪唑并邻菲咯啉）的相互作用，实现了对多种溶剂蒸汽、甚至二氧化碳的多功能荧光传感[37]。

危险爆炸物如 2，4-DNT，TNT 等在爆破工作中应用很多，但是如果使用不当或被危险分子利用，后果将非常严重。朱广山等合成了一种对 TNT 等爆炸物具有探测作用的晶态的多孔有机框架化合物 PAF-14。该材料比表面积高达 1300 m^2/g，其晶态的框架结构为激发性电子的迁移提供了便利，从而增强了其荧光淬灭的选择性。在不同浓度中的 TNT 溶液中，PAF-14 显示出很高的量子淬灭能力[38]。

郑和根等采用溶剂致变色效应配体 3，6-di（pyridin-4-yl）-1，2，4，5-tetrazine（dptz）与 $(NH_4)_2WS_4$ 和 CuI 反应得到了一个纳米管状化合物 $\{[(WS_4Cu_4)I_2(dptz)_3]\cdot DMF\}_n$。其中的六重 dia 拓扑骨架穿插形成了一个具有一维矩形孔道（5.4Å × 5.3Å）的结构，无序的 DMF 分子存在于孔道的空腔并可被置换为其他溶剂分子。包含了不同溶剂客体的物质具有不同的颜色，相应光吸收谱带的 band gaps 与溶剂客体的极性存在很好的线性关系；随着溶剂客体极性的增加，光吸收带发生蓝移的现象，这种负溶剂致变色效应使它可作为探测这些溶剂分子的传感器材料[39]。他们还采用 H_3TCOPM- 柔性的三酸为配体，硝酸锌为金属盐，自组装得到一个具有 pyr 高对称性拓扑的配合物。该配合物中包含 $[Zn_6(\mu_6\text{-}O)]$ 簇，在 579 nm 和 613 nm 处发出橙红的光，并且在 579 nm 处对小分子有敏感作用，尤其是在 DMF 和 THF 中。随着 THF 的不断增加，荧光强度不断的降低，呈现非线性变化，并且在THF的浓度处于0.1% ~ 1%之间时，呈现线性关系；其柔性孔道的“呼吸”变化是造成荧光强度发生变化的主要的原因[40]。

董玉斌等利用弯折性吡啶配体与镉组装，得到了具有纳米孔洞的微孔配位聚合物。利用该配位聚合物实现了三类醛基或氨基取代的芳香异构体分子（2- 呋喃甲醛与 3- 呋喃甲醛，2- 噻吩甲醛与 3- 噻吩甲醛，以及邻 - 甲基苯胺、间 - 甲基苯胺与对 - 甲基苯胺）的选择性识别和完全分离；同时配位聚合物孔洞中的客体分子在光诱导下产生客体自由基并通过主—客体氢键作用稳定在微孔配位聚合物的限域空间中[41]。他们还利用芴桥联的吡啶配体与铜组装，合成了具有纳米级隧道的微孔配位聚合物。该聚合物的平衡阴离子 NO_3^- 可以被其他阴离子（如 Cl^-，Br^-，I^-，SCN^- 和 N_3^-）交换，并且阴离子交换后配位聚合物可以显示不同的颜色，成为首例可视化的阴离子传感器。同时，该配位聚合物可以将几何构型相同的 SCN^- 和 N_3^- 离子完全分离[42]。

（二）非线性光学材料晶体工程

1. 无机非线性光学材料晶体

探索新型中远红外非线性光学材料是非线性光学研究中的一个重要的前沿和热点方向，郭国聪等以提高阴离子基团非线性极化率为主要结构设计思路，率先提出共同提高阳离子和阴离子基团非线性极化率的创新思路，制备了 2 例中远红外区可实现相位匹配

的金属磷卤超分子非线性光学材料（Hg_6P_3）（In_2Cl_9）和（Hg_8As_4）（Bi_3Cl_{13}），其二阶非线性光学效应与典型的红外材料 $AgGaS_2$ 相当，阴、阳离子基团对材料非线性效应都有较大的贡献[43]。

陈玲等把含孤对电子的 Pb^{2+} 与 I^- 离子同时引入到五硼酸盐的骨架中得到一种相匹配的化合物——$Pb_2B_5O_9I$。由于多基团的协同作用，该化合物的粉末倍频强度为 KDP 的 13.5 倍，透过范围 0.4 ~ 6.96μm[44]。他们还得到了系列非心结构 Ln_4GaMS_9（Ln = Pr，Nd，Sm，Gd–Ho；M=Sb，Bi）化合物，其不对称单元 Sb_2S_5 和二聚体（GaS_4）$_2$ 四面体通过共顶点连接方式形成的相互平行且垂直于 *c* 轴的无限阴离子链 $\{[(Ga_2S_6)(Sb_2S_5)]^{10-}\}_\infty$，这些链形成腊层状结构，而稀土阳离子和 S^{2-} 阴离子填充在腊层中间。Sm_4GaSbS_9 在 2.05μm 激光下的粉末倍频强度为商用 $AgGaS_2$ 的 3.8 倍，透过范围 1.75 ~ 25μm[45]。他们报道了由孤立的 GaS_4 四面体和孤立的 SbS_3 三角锥堆积而成的零维非心化合物 $Ba_{23}Ga_8Sb_2S_{38}$，在 2.05μm 激光波长下具有目前硫化物最强的粉末倍频效应，强度为商用 $AgGaS_2$ 的 22 倍，透过范围达 0.7 ~ 23.5μm[46]。此外，他们还得到一例手性化合物 La_4InSbS_9，其晶体结构中不对称结构单元 Sb_2S_5 通过双 InS_4 四面体连接形成手性螺旋链结构。该化合物表现了奇特的克莱曼禁阻的粉末倍频效应，在 2.05μm 激光辐射下，强度为商用 $AgGaS_2$ 的 1.5 倍，透过范围 1.0 ~ 25μm[47]。还有无机超四面体框架结构 $Ba_3AGa_5Se_{10}Cl_2$（A = Cs，Rb，K）化合物。其中 $Ba_3CsGa_5Se_{10}Cl_2$ 的粉末倍频强度为硫属化合物、卤化物、卤硫属化合物的最高纪录，30 ~ 46μm 尺寸粉末在 2.05μm 激光辐射下，达到了商业化材料 $AgGaS_2$ 的 100 倍。Rb^-、K^- 化合物强度也分别为 $AgGaS_2$ 的 20 倍和 10 倍，三个化合物透过范围 0.65 ~ 25μm[48]。

碘酸盐晶体是一类性能优良的晶体材料，倍频系数高且透过波段宽，为进一步提高其倍频系数，毛江高等提出在碘酸盐中引入易于产生次级姜—泰勒畸变的 d^0- 过渡金属离子或另一种孤对电子阳离子，通过两种不对称结构基元极化作用的叠加效应，增大获得非中心对称碘酸盐的几率及材料的倍频系数，得到了多种稳定性高、非线性光学性能高于目前广泛应用的 KDP 的新型无机非线性光学晶体。如通过引入含 d^0 电子结构的钒（V），利用 V^VO_6 与 I^VO_3 两种不对称构筑基元极化作用的叠加，来增大获得非中心对称结构的几率并提高其光学性能，他们成功得到了 $K(VO)_2O_2(IO_3)_3$，在 2.05μm 激光下为 KTP 的 3.6 倍，且相位匹配，同时具有较高的热稳定性（335℃）、宽的透过波段和优良的晶体生长习性[49]，层状结构的 $NaVO_2(IO_3)_2(H_2O)$，其粉末倍频系数高达 KDP 的 20 倍且相位匹配，热稳定性达 220℃，生长了其厘米级尺寸大晶体[50]。他们利用两种孤对电子的复合得到了一种新型无机碘酸盐二阶非线性光学晶体，$PbPt(IO_3)_6(H_2O)$。它表现出很强的倍频效应，在 1064nm 激光下其 SHG 系数为 KDP 的 8 倍，且相位匹配，同时具有较高的热稳定性（360℃）和宽的透过波段，因此该化合物是一种具有潜在应用价值的二阶非线性光学晶体材料[51]。这些结果拓宽了无机非线性光学材料的研究领域，为实现新型非线性光学材料的设计合成提供了一些有益的研究思路。

硼酸盐丰富的结构类型和阴离子基团都是由两种基本结构单元构筑而成，即平面三角形 BO_3 和四面体 BO_4，其中非线性效应主要来自于存在离域轨道的 BO_3，考虑到 BeO_4 与

BO_4 有相近的性质，叶宁等以 BeO_4 替换简单硼酸盐中 BO_4 的设计思路为基础，开展碱金属硼铍酸盐深紫外非线性光学晶体材料的探索，发现了一些具有微观非线性效应的新型 B-Be-O 阴离子基团和一系列晶体材料 $NaBeB_3O_6$、$KBe_2B_3O_7$、$RbBe_2B_3O_7$、$Na_2CsBe_6B_5O_{15}$ 等，实现了硼铍酸盐新型基团类型和层状硼酸盐二维网络层间连接的结构设计[52, 53]。他们还以同为平面三角形结构的碳酸盐为研究对象，通过精确控制晶格中碱金属和碱土金属阳离子的相对大小，实现 CO_3 结构基团共面平行排列，获得一系列非线性光学效应为 1 ~ 4 倍 KDP 的系列碳酸盐晶体 $ABCO_3F$（A = K，Rb，Cs，B = Ca，Sr，Ba）。与硼酸盐类似，这类以 CO_3 基团平行排列为结构特点的碳酸盐具有短的紫外吸收边、大的双折射率、大的非线性光学系数、可实现紫外区（266 nm 四倍频）相位匹配，是一类优秀的紫外非线性光学晶体材料[54]。

程文旦等选取 BiA_5 四角锥和 InA_4 四面体（A = S，Se）作为非心对称基元，应用基因工程方法设计合成、制备得到中远红外波段透过的二阶倍频晶体 Ba_2BiInS_5/Se_5，理论预测和实验测定都认定该类晶体属于 $Cmc2_1$ 空间群（C_{2v} 点群），存在一根极轴，从结构特征判断，有望具有热释电或铁电性质[55, 56]。他们以 Bi^{3+} 离子四方锥配位结构、非心畸变 Cd^{2+} 离子配位多面体和三角型结构的 BO_3 基团作为倍频晶体基因，在合适的反应条件下，还得到三种非心色团（基因）协同作用导致倍频效应加强的非线性光学晶体材料 $Cd_4BiO(BO_3)_3$，该倍频晶体可实现光相位匹配，其非线性光响应强度相当于 KDP 强度 6 倍；利用态密度图和电荷差分密度图，从理论上表征了 Bi^{3+} 孤对电子空间化学活性的特征，阐明了物质构效关系的微观机制[57]；在合理制备非心对称性晶体或非线性光学晶体材料时，考虑金属离子孤对电子和 d^0 过渡金属离子驱动的结构畸变效应、或者具有 d^{10} 电子结构的离子在配位中心偏移、或者具有平面三角和四面体结构等极性基因的微观结构，利用具有这些基因的一种或多种协同作用对非线性效应的贡献，得到一系列非心结构的二阶非线性光学晶体[58, 59]。程文旦等以 Sn^{2+} 离子三角锥配位结构和 Sn^{4+} 离子四面体配位结构作为非心结构基因，以 Ba^{2+} 离子作为电荷平衡剂，在合适的条件下，制备得到新颖非心对称晶体 $Ba_7Sn_5S_{15}$。该晶体具有宽的红外透过（达到 25μm），高的倍频光转换效率和大的综合品质因子 FOM（相当于 $AgGaS_2$ 晶体二倍），可实现光相位匹配，有望成为覆盖中红外波段的下转换器件材料；X 射线实验测定该晶体属于 $P6_3cm$ 空间群（C_{6v} 点群），其热释电或铁电性质有待于进一步研究[60]。

2. 手性多酸化合物

手性化合物在非线性光学器件、立体选择催化、酶仿生模拟与药物化学等领域具有广阔的应用前景，是当前化学与材料科学的研究热点之一。多酸阴离子本身具有高度的对称性，难以形成手性化合物；即便是手性多酸化合物在溶液中也很不稳定，容易外消旋失去光学活性。因此合成手性多酸化合物一直是多酸工作者面临的巨大挑战。魏永革等通过亚胺化反应成功地将两个 Lindqvist 六钼酸根簇与一个 Anderson 杂多钼酸簇组装成纳米尺度的 C_2 手性杆状多酸三聚体（直径约 1 nm、长约 2.8 nm）。利用碳 - 碳单键

连接的多酸簇间的旋转障碍，他们实现了从非手性多酸结构单元构建手性多酸化合物的可控组装[61]。在此基础上，他们发展了二元胺的亚胺化方法，采用具有适度柔性和非平面特性的双邻氨基苯烷醚作为亚胺化试剂，通过改变烷基链的长度来调节环的大小，及利用环的形成移走多酸簇中存在的对称面与对称心，从而得到一类特殊的手性金属大环化合物——Polyoxometalatocyclophanes[62]。这项工作进一步开拓了以可控方式合成手性多酸化合物的途径，解决了在多酸簇上进行大环修饰的难题，实现了合成多酸金属大环化合物的突破。

（三）簇合物晶体工程

1. 过渡金属簇合物

铜—吡唑三核单元是超分子光化学领域中一个经典的研究体系，其发光性质独特，主要是基于三核单元之间的亲金属作用造成的磷光。然而在前期报道中，始终没有发现两个三核单元之间通过正堆积模式形成的结构。李丹等通过设计半刚性的双吡唑配体，将两个三核单元通过共价桥基相连，成功制备了具有正堆积模式的双三核单元的三棱柱笼状配合物。荧光光谱研究表明，其发光位移比文献报道值红移，并显示出巨大的斯托克位移[63]。通过密度泛函理论计算，他们进一步分析了其基态和激发的分子轨道成分，为探索亲金属作用的本质提供了线索和结构及光谱的实验证据。他们还利用动态共价自组装策略，利用高达 62 个组分（包括 48 个有机小分子、14 个金属离子）通过动态共价键及配位键一步组装合成具有 O 对称性的 24 面体金属镍配合物笼状分子[64]。该笼状配合物可以拘禁水及甲醇等小分子，使其不能逃离出该配位分子笼，从而使其成为配合物“监狱”分子，这在金属配合物笼状化合物中非常少见，使得其可能应用于活性中间体的捕捉及活性药物小分子的运载传输（如一氧化氮），同时可作为多孔配位聚合物的建筑单元分子。

王梅祥、赵亮等发展了一种利用杂杯芳烃大环配体进行金属簇可控合成的新策略，该方法不仅可以被应用于以碳原子为中心的有机金属簇化合物的合成，也为配位自组装提供了一类新型的组装基元——大环 - 金属簇配位组装基元。利用炔基 - 银为金属簇合成子，氮甲基桥连杯[8]吡啶作为大环配体，可以高效、高产率的获得以炔银金属簇为核心的准轮烷结构[65]。这是以金属簇为核心的轮烷结构的首次报道。进一步利用呈“C”型的二炔银分子为组装单元，他们获得一个以分子间氟 - 氟相互作用连接的闭合六边形锁烃结构，其尺寸超过 3 nm。此外，这一策略在调控金属簇合成的同时也可以被应用于活性金属簇物种的捕捉。以氮甲基桥连杯[6]吡啶为大环配体，利用该大环独特的锥式构象，最终获得以 1，3- 丁二炔二负离子、乙炔基二负离子、硫二负离子、卤素负离子等为核心的各种多核银簇[66]。与以往报道的多核银簇相比，此方法获得的都是只含有一个负离子的独立银簇，每一个负离子周围都以饱和的方式与尽可能多的银原子作用，最终形成以单个负离子形成的核数最大的银簇。

王泉明等以钼多酸阴离子作为模板，成功分离并表征了一例超高核炔化银簇。它具

有新颖的花生状核壳结构，以两个 $Mo_6O_{22}^{8-}$ 离子为核，以六十个银离子为壳，在电化学条件下该团簇的核壳之间存在着电子的快速传递[67]。利用硫醇原位分解产生的硫离子该课题组合成了球形 Ag-S 纳米簇 $[Ag_{62}S_{13}(SBu^t)_{32}](BF_4)_4$。该簇合物的结构可以描述为 $Ag_{14}S_{13}$ 的簇芯和 $Ag_{48}(SBu^t)_{32}$ 的外围球壳两部分的结合；它是在同类物质中表现出发光性质的首例化合物[68]。以吡啶基有机膦为保护配体，王泉明等合成了金的纳米团簇 Au_{20}，其簇芯由二十个金原子组成，结构为两个 Au_{11} 簇供双顶点成簇，这是首次发现欠完整十二面体 Au_{11} 簇可以作为更高核结构的基本单元[69]。

杨国昱等在缺位点导向思想指导下，通过前体缺位单元缺位点的诱导作用合成了结构稳定的六核镍取代的 Ni_6PW_9 簇单元，进一步通过三羟甲基胺基甲烷与多羧酸的协同配位作用，同时经周边及轴向配位取代反应（即通过“缺位点导向与周边及轴向协同取代”策略）合成了立方多金属氧酸盐—有机分子笼[70]；通过锗原子现场取代钒—氧簇上的钒—氧多面体生成锗—钒—氧簇，进一步通过现场生成的锗—钒—氧簇上的第二取代反应，合成了双镉取代的一维链状 Cd-Ge-V-O 簇聚物和双镉取代的锗—钒—氧簇一维簇聚物[71]；通过缺位导向与降解协同策略构建了 20 核、21 核及 22 核镍取代的纳米团簇单元，进而分别通过配位桥连及有机桥连构建了系列的一维纳米线型杂化材料[72]；他们在 *Chem. Soc. Rev.* 刊物上就氧合簇化学领域的研究进展发表了综述[73]。

洪茂椿等通过引入三元羧酸或二元羧酸辅助配体到叔丁基硫杂杯[4]芳烃（H4BTC4A）与钴盐体系，得到了二十四核钴簇化合物。它具有由磁性金属构筑的大尺寸空腔纳米笼簇结构，具有磁性和气体吸附的复合功能[74]。王修建、梁福沛等报道了羟基桥联纳米球状超级二十核 Co，Ni 簇合物，并表现出反铁磁行为，他们的研究表明反应进程中特殊中间反应过程对超级簇或新颖簇合物构筑非常重要[75]。

2. 稀土—过渡金属簇合物

洪茂椿等利用叔丁基硫杂杯[4]芳烃（H_4BTC_4A）在溶剂热条件下同 Ln^{3+} 以及过渡金属进行自组装、主动引入了碳酸根离子得到两个新颖的同形 3d-4f 的高核异金属簇合物，其中一个化合物除了具有新颖独特的高核 3d-4f 结构外，还表现出磁化强度慢弛豫现象，显示了单分子磁体材料的行为[76]。

高核金属簇合物不但具有纳米尺寸的分子结构，而且具有单核或低核金属簇合物所不具有的奇特性质。龙腊生等利用混合阴离子的协同模板作用合成了多个系列的高核稀土—过渡金属簇合物，如利用 Cl^- 和 NO_3^- 阴离子的协同模板作用，合成了一个 48 核管状结构的 $Gd_{36}Ni_{12}$ 簇合物，磁性研究显示，在 3 K 和 7 T 下，$Gd_{36}Ni_{12}$ 显示了 $36.3 J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ 的磁熵变，这是当时报道的磁熵变最大的异金属簇合物[77]。通过调节阴离子的电荷和形状，在 CO_3^{2-} 和 ClO_4^- 的阴离子协同模板下，又成功得到了系列 52 核碗状结构的 $Gd_{42}M_{10}$（M = Ni，Co）簇合物，磁性表征显示 $Gd_{42}Co_{10}$，$Gd_{42}Ni_{10}$ 分别具有 $41.2 J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ 和 $38.2 J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ 的磁熵变。这种高的磁热效应归因于高核稀土—过渡金属簇合物高的金属配体比[78]。龙腊生等在 *Acc. Chem. Res.* 上撰写了关于富勒烯型的金属簇合物的综述，详细介绍了富勒烯型的

金属簇合物的分类、合成与拓扑结构，对相关簇合物的研究进行了总结与展望，认为多核金属簇合物的合成与结构、结构与性能关系的研究是未来一段时间的研究热点，探索这些金属簇合物材料的相关性质和应用是化学家们面临的挑战[79]。

3. 簇基无机—有机杂化材料

黄小荣等利用离子液体特殊的结构调控作用制备了一系列具有新型拓扑结构的纳米微孔硒代锡酸类化合物，其扣除离子液体阳离子后的孔隙率接近 60%，这是首次报道利用离子热合成多孔金属硫属化物[80]。后续的研究中他们还成功地在离子液体中制备出一系列基于 Cu-Ga/In-S 的分立的 T5 超四面体簇合物[81]，这是迄今报道的最大的具有分立结构的超四面体硫属化物，离子液体阳离子对分隔和稳定这些超大簇起重要作用。这两个系列化合物的成功制备，为晶态金属硫属化合物合成新方法的研究提供了有价值的思路。他们还利用 Sb（Ⅲ）的孤对电子及端基配位氯离子对结构的协同剪裁效应，设计合成了一例基于新颖的稀土 - 锑 - 氧氯组合的具有近乎 T_d 高对称性的十六核异金属纳米簇合物 $(2\text{-MePyH})_5[Pr_4Sb_{12}O_{18}Cl_{17}]$（2-MePy = 2- 甲基吡啶）。他们进一步以该簇为结点，分别以弯曲形和直线形双齿有机羧酸配体为连接体取代簇中的部分端基 Cl^- 离子，成功地构筑了分别具有一维链状结构和二维层状结构的簇基无机—有机杂化化合物，表明该纳米簇是一种优秀的构筑簇基杂化材料的结构基元[82]。该系列化合物的获得很好地阐释了从设计新型分立簇结构出发，调控合成具有不同结构类型的簇基无机—有机杂化材料的思路。

张献明等在铜四唑配位聚合物中，通过调节 pH 值调控配合物的结构和铜离子的化合价，特别是合成了 Cu_4 簇基的体心立方的配位聚合物，发现该化合物中含理想的 D_{4h} 对称性的平面四配位氧并观察到其不寻常的 ESR 信号，通过理论计算揭示了平面四配位氧稳定的原因，该工作扩展了对反—范霍夫和勒贝尔构型的化合物方面的认识[83]。他们以联苯四羧酸配体合成了同构的 $[M_4(OH)_2(RCO_2)_8]$ 簇基的金属羧酸骨架，发现该化合物具有选择性的离子交换行为，特别是异金属的钴镍掺杂能实现磁性从反铁磁、亚铁磁到铁磁的调控[84]。

（四）磁性分子晶体

1. 低维磁性体系

3d-4f 单分子磁体（SMM）自从 2004 年诞生以来，其能垒和临界温度一直得不到改进。童明良等设计组装出系列具有罕见铁磁性的纯稀土 Dy_3、Tb_3 簇合物，其中 Dy_3 簇合物具有单分子磁体行为，用量子从头算方法模拟出 Dy…Dy/Tb…Tb 间的磁交换参数。进一步通过引入 Mn（Ⅲ）离子组装得到含类似 Dy_3、Tb_3 簇合物单元的系列 Ln_6Mn_{12} 簇合物（Ln = Gd、Dy、Tb、Y 等），获得了新颖的 3d-4f 簇合物单分子磁体，其能垒达到 35 K[85]。通过拓展“将磁性链或簇组装到二维或三维聚合结构”体系，来合成具有高维结构而表现低维磁体行为的分子磁性材料，他们还对部分磁性配位聚合物的研究进行了总结[86]。卜

显和等用 1，4- 双咪唑基苯和叠氮离子同钴离子共同构筑了一例二维配位聚合物[87]，其中包含钴离子和叠氮离子配位形成了一维 Ising 铁磁链。链间的 1，4- 双咪唑基苯减弱了链间的磁耦合作用，而使得该体系可以呈现单链磁体行为。他们还使用异烟酸取代甲酸钴中的部分甲酸，将甲酸桥连的一维钴链连接为三维网络[88]。该化合物在低温下表现出自旋倾斜和自旋竞争现象，同时，链间磁耦合的有效阻断和链内倾斜的强各向异性使得它展现出 SCM 行为。

曾明华等利用原位反应生成的具有氢键导向性的 1，2- 二（8- 羟基 -2- 喹啉基）- 乙二醇（bhqe）为配体，构筑了共单顶点双立方烷的七核钴簇合物，其中由起始配体原位碳—碳偶联反应得到的新配体对该化合物的构筑至关重要，在簇基组装体系中为首次发现，也为高核簇的合成提供了新例证。由于强的簇间氢键作用形成典型的一维磁链相关体系，该簇合物同时表现出类单链磁体的"有限尺寸"效应[89]。利用原位反应得到的 2，9- 二羧基 -1，10- 菲罗啉为配体，不同的卤素离子内模板，他们还构建了一系列笼状 Co_6 簇合物[90]。该簇合物具有新颖的正三角形自旋阻挫的十六面体构型。利用电喷雾质谱手段，他们跟踪并论证了中心模板卤素离子半径不同，电荷给予能力不同，对溶液中簇整体结构影响与晶态结构稳定性的关系。在微波辅助和传统溶剂热反应条件下，通过替换溶剂、辅助桥联配体等策略，曾明华等还构筑出三个主桥联配体分别为 μ_3-OH^-、CH_3O^-、N_3^- 的七核钴基簇合物[91]。由于主桥的体积、尺寸及电负性不同，有效调控了分子簇内的相互作用力和簇间的堆垛方式，从而在分子级别水平上对簇单元进行了结构修饰和量子磁性行为改良。利用电喷雾质谱技术，他们确定了上述三种簇的阳离子骨架在乙腈溶液中的存在与分布形式，观察到簇核内 CH_3O^-，N_3^- 桥被 OH^- 桥逐级替换的配位取代反应。此外，他们在前期报道过的具有 SMM 行为的 Co_{12} 超级簇基础上，进一步调控辅助桥联和端基配体、金属掺杂或替换，变换抗衡阴离子成功获得了 4 个局部结构修饰的十二核簇合物，调节簇的对称性及其簇与簇间的相互堆积方式，进而簇合物的磁性在分子层面上得到调控[92]。通过溶液结构分析的方法，克服了单晶衍射技术在相近分子质量上识别的缺陷。

2. 自旋转换配位聚合物研究

自旋交叉配合物在热致显示器件、光开关和压力传感等方面的潜在应用使得其研究成为分子基磁性材料研究的热点领域。在化学和物理作用的刺激下，通过自旋交叉可以实现在单个原子中控制电子不同自旋状态。利用金属离子不同电子自旋态的转变来调控分子基材料功能是配位聚合物的一个优点，而电子自旋态的可逆转换本身就是动态固体材料很好的一个响应。黄晓春等利用一个联二四氮唑衍生物作为配体，与铁（Ⅱ）盐合成得到三个同质多晶配位化合物，它们基于相似的 Fe（Ⅱ）—四氮唑柱状构筑基元，但呈现出不同的三维金属—有机骨架结构。有趣的是，铁中心呈现出不同的自旋态，其中的一例配位聚合物展现出自旋交叉的特性，当温度降低到 100 K 时，其颜色从红色转化为黑色，其特性也被磁性研究所证明[93]。

陶军等利用溶剂蒸汽分子的扩散诱导，使一个单核铁的自旋交叉化合物发生迅速、完

全的单晶到单晶转变，同时伴随明显的结构和磁性变化[94]。随后发现其不含溶剂的产物存在多达四种不同的晶型，尤其重要的是晶型Ⅱ—Ⅳ可以在室温下自发、连续地依次转变，这是在自旋交叉化合物体系里第一次发现这种连续的晶型转变现象[95,96]。他们还以该单核铁化合物为基本结构和性质单元，通过定点取代的化学合成法，定向合成了一例正方形的自旋交叉化合物，性质研究表明，这是在已经报道的类似四核铁体系中首例四个金属离子全部发生完全的自旋转变的化合物[97]。

近年来，对环境敏感的顺磁性分子材料因其在分子器件和传感方面的潜在用途而得到了人们的广泛关注，为此人们作出了大量努力，试图合成出能够以两种不同自旋态存在的双稳态分子或聚合物，并在外界条件如温度、压力或光照下实现调控。钴离子具有多种氧化态，已经报道一些钴半醌配合物和含钴的双金属氰根配合物在变温或光照条件下发生价态互变或电荷转移，它们均涉及 Co（Ⅲ）与 Co（Ⅱ）之间的转变。郑丽敏等设计合成了一个以三氮杂环三甲基膦酸为配体的稀土钴层状配位聚合物，该聚合物包含六配位的钴离子和八配位的镧离子两个金属中心。对该材料进行热处理时，发现在 220℃之前镧离子逐渐失去其配位的水分子，同时这个过程中伴随着钴离子的价态由三价向二价发生转变；在 120 ~ 220℃间，该材料的磁矩与温度呈线性关系。通过 XAFS 谱研究和 DFT 计算，确定镧离子配位水的脱去是驱动钴离子配位八面体发生畸变从而导致自旋态变化的原因。这种首例通过改变第二金属配位中心的环境实现了目标金属离子自旋态的调控[98]，为设计合成环境响应的磁性材料提供了新的思路。

动态响应的自旋转换体系目前主要集中在光、热、压力等物理刺激下的动态响应研究，而活性客体的化学刺激研究尚无人涉足。童明良等首次提出在微孔自旋转换体系中引入活性客体策略，成功实现了自旋转换从物理刺激到化学刺激的动态响应，并获得首例化学活性客体刺激响应的自旋转换晶态材料[99]。他们还设计组装了系列具有自旋转换行为和多孔的二维与三维二价铁超分子异构体，研究了热、溶剂以及活性客体等外界条件对其自旋转换行为的影响；并在组装过程中利用模板效应实现了对超分子异构体的穿插和非穿插结构的控制及其自旋转换行为的调控，获得一种具有创纪录转换温度（$T_{1/2}$ = 520 K）的自旋转换材料[100]。

段春迎研究组采用具有大空间位阻的三氰合铁构筑单元，同时在轴向引入长的端基配体，调控金属离子的配位环境与氧化还原电位，构筑了具有自旋双稳态的磁纳米线。以光作为外部刺激匹配双稳态间的能垒，利用光诱导的分子内氧化还原反应，调控单个金属离子的顺磁行为和一维链的单链磁体行为之间的互变，在孤立的一维纳米线体系中实现了光对单链磁体的调控和开关[101]。研究组采用三氰合铁构筑单元与二价钴离子的建筑模块反应，在对称的线性三核体系中引入光致电荷转移的功能单元。通过优化金属离子的配位环境，使分子具有自旋双稳态。双稳态之间的能垒可以通过光照匹配，实现光对磁性双稳态的切换。同时，利用光致的分子内氧化还原反应和分子内电荷转移，改变对称三核单元内的电荷分布，实现非极性分子和极性分子之间的互变。在同一个体系中不仅实现了光对磁性双稳态的调控，而且实现了光对分子极化强度的调控[102]。

3. 磁晶各向异性单晶

磁晶各向异性特征是功能磁性材料在磁记录等应用方面的重要指标之一。探索低维磁性材料的磁晶各向异性以及阐明所导致的各种磁临界现象是目前研究的热点。何长振等从分子工程学观点出发运用元件组装原理探索低维磁性材料，并且在利用坩埚密闭法等生长工艺获取高质量单晶的基础上开展磁学研究。近年来在探索包括 $BaCo_2V_2O_8$、$SrCo_2V_2O_8$、$Cu_2V_2O_7$ 和 CoV_2O_6 等具有一维链结构的大磁晶各向异性材料的基础上，他们在 $CuO-V_2O_5$ 体系中又发现了 $Cu_5V_2O_{10}$ 大磁晶各向异性单晶[103]。该化合物具有由两种不同的 Z 型 Cu 链互相垂直而形成的二维孔洞结构。磁学测试表明该化合物在 20 K 附近出现了反铁磁有序相变，并且有非常大的顺磁磁晶各向异性特征，*b* 轴是易磁化轴。在 5 K 下，对单晶 *b* 轴加 8 T 的磁场后会发生磁场诱导自旋翻转（spin-flop），相应的磁晶各向异性能为 $4.4J/cm^3$，比目前广泛应用在磁记录材料中的铁、镍、钴材料大 10 ~ 100 倍左右，这也是目前在铜酸盐化合物中所发现的最大的磁晶各向异性能。通过低温 ESR 详细测试表明该化合物出现异常大的磁晶各向异性主要是由于二价铜离子的姜—泰勒效应的协同作用以及扭曲的 Z- 型链的不对称磁耦合作用而导致的。此研究为探索新型磁晶各向异性材料奠定了理论和实验基础。

（五）介电和铁电晶体

铁电晶体材料是一类在有限温度下能产生自发电极化，且其能随外电场改变方向的电介质材料。铁电材料的一大基本特征是电滞回线，故可以用来作为存储材料。同时，其在红外探测、机电转换、光电器件等诸多领域也有着重要的应用，是一类先进功能材料。基于分子的铁电晶体的研究，能够为铁电材料的应用与开发提供新的思路和素材，具有重要的科学意义和应用前景。

熊仁根等人利用分子设计和晶体调控的思想，在系统研究分子基铁电体机理的基础上，通过分析晶体学数据库（CCDC），发现了若干个系列的分子基铁电化合物[104, 105]。实用的分子基铁电体一般要求工作在室温、铁电性能好、廉价易得、节能等，这需要其相变温度高、矫顽场低、结构简单、易于制备。基于二异丙基胺阳离子的有机盐铁电化合物，很好地满足了这些基本要求，其铁电转变温度达到 426K，自发极化达到 $23\mu C/cm^2$，可与钛酸钡相媲美，是分子铁电化合物研究的一个突破[106, 107]。

他们还发现，分子基团的动态行为对于铁电性的产生有着深刻的影响。在基于冠醚 - 取代苯胺类的主客体化合物中，取代苯胺的甲氧基端在高温相时可以自由摆动，而在低温相时，这种摆动被冻结，从而产生铁电性[108]。而在基于 1, 4 - 二氮二环［2.2.2］辛烷（dbco）配体的两个 Cu（Ⅱ）化合物中，有机阳离子 dbco 的有序—无序运动被认为是导致铁电产生的一个主要诱因[109, 110]。对于具有钙钛矿结构的有机—无机包合物的研究发现，客体阳离子的有序—无序转变，由于其与主体骨架的相互作用的不同，导致铁电性的有无[111, 112]。

铁电性的分子起源的研究对于寻找新型的铁电材料意义重大。熊仁根等人发现一个有机盐分子基铁电体，其铁电性来源于高氯酸根相对于原来的对称面的偏离。这种铁电性的产生不同于有序—无序型机制，而与无机氧化物 $BaTiO_3$、$PbTiO_3$ 的位移型铁电性相似，代表了一种新的铁电类型[113]。

同一化合物中，电与磁的共存以及耦合是目前相关研究领域的一大热点和难点，具有重要的理论和应用价值。熊仁根等人发现基于四溴合铁阴离子的有机盐分子基铁电体，其铁电与磁相变均发生在 360 K，导致很明显的磁电耦合效应[114]。基于金属—甲酸体系的系列化合物是电有序与磁有序共存的一类很好的模型化合物。他们着重研究了氘代效应对于钴—甲酸—二甲胺化合物的影响，发现了新型的相变行为，反映了氘代后化合物的相变行为发生了变化，这为深入研究结构和电、磁功能的关系提供了一个思路[115]。

王哲明和高松等采用质子化胺阳离子为模板，获得多个系列的甲酸桥连过渡金属或稀土金属形成的磁性 MOF 材料这些磁性 MOF 的骨架结构由所采用的质子化胺模板调控，而骨架当中包含的质子化胺可以是无序的，并且与磁性骨架形成氢键。在温度降低时，无序的质子化胺可能转变为有序的，这种无序到有序的转变会导致材料产生介电性质变化、铁电或反铁电性[115, 121]。对［NH_4］［M（HCOO）$_3$］（M = Mn、Fe、Co、Ni、Zn）系列的系统研究表明，当温度降低时该系列材料均发生结构相变，由室温的 $P6_322$ 空间群转变为低温的 $P6_3$ 空间群，结构相变的主要原因是 NH_4^+ 模板与金属—甲酸骨架之间氢键作用的变化和伴随发生的 NH_4^+ 从无序到有序的转变。变温 X 射线单晶衍射研究、DSC 和比热研究确定了结构相变温度分别为 253 K（M = Mn）、214 K（M = Fe）、193 K（M = Co）、191 K（M = Ni）、191 K（M = Zn）。单晶介电和铁电研究结果证实，伴随着结构相变，这些化合物发生了有序 – 无序型铁电相变，因此，［NH_4］［M（HCOO）$_3$］系列材料为分子铁电体。由于 M = Mn、Fe、Co、Ni 的材料同时在低温下发生磁有序，是自旋倾斜的弱铁磁体，因此这些材料是一类分子基的多铁材料[122, 123]。

龙腊生等合成了一个含有一维水链（H_2O）$_{12n}$ 的配位聚合物。研究显示该一维水链不但在 175 K 和 277 K 具有巨大的介电常数，而且在 277 K 显示了一个从一维铁电冰到一维液态水的相变过程。铁电机理研究表明水分子间的氢键对一维水链的铁电性质起到了关键的作用[124]。罗军华等将具有手性的结构基元 L- 酒石酸和“分子转子”咪唑相结合，利用 N—H…O 氢键的空间堆积组装合成了具有良好铁电性能的有机分子晶体，该化合物的铁电相结晶在极性空间群 $P2_1$，且在顺电—铁电的相变过程中表现出良好的介电和铁电性质[125]；另外，他们还进一步利用“分子转子”独特的分子运动形式设计合成了具有介电可调的分子相变功能晶态材料，并从微观角度深入揭示了“分子转子”的运动是晶体产生临界介电性能的重要影响因素，为进一步研究分子基相变化合物提供参考[126]。

（六）分子催化材料

手性金属有机框架材料在很多领域变得越来越重要，如手性药物、生物工程、不对称

催化与分离等。因此具有与沸石一样持久孔洞和吸附能力且合成条件温和的手性 MOF 受到了科学工作者的广泛关注。崔勇等利用 C_2 对称性的手性 1，1'– 联苯类二酮配体与具有 C_3 对称性的三价铁、镓金属离子自组装得到了两种在溶液中可以稳定存在的同手性多孔四面体分子笼[127]。它们可以通过共结晶的方法拆分外消旋的小分子醇，如 2– 丁醇和 3– 甲基 –2– 丁醇，选择性高达 99% 以上。利用手性联苯类希夫碱吡啶配体与金属 Cu^{2+} 反应，制备了一种在溶液中稳定存在且具有 D_3 对称性的手性三线螺旋体，利用其自身裸露的吡啶基团在 80° 或 100° 与金属 Cu^{2+} 进一步组装，分别得到具有 2.36 nm 和 2.30 nm 的介孔材料[128]，它们均包含了由多核的铜氧簇构成的 D_3 对称性的笼状结构，这种分级组装的方式不但实现了手性的存储，而且对固体分子中手性的传递和放大的研究具有很重要的意义。

Salan 化合物是将希夫碱化合物（salen）的 C═N 双键还原而得到的，它不但继承了希夫碱化合物的高效的催化活性，而且增加了骨架的柔性，与金属的配位构型变得更加丰富。崔勇等利用 C_2 对称性的含吡啶基团的手性 Salan 配体与 $ZnCl_2$ 自组装得到了手性螺旋体分子笼[129]，它可以通过吸附分离的方式实现对外消旋的亚砜、芳香胺和芳香醇的拆分；该手性螺旋体分子笼在溶液中可以稳定存在，在溶液中，利用结构上裸露的氨基可以立体选择性地与手性氨基酸作用使得分子笼荧光增强。*L* 构型的氨基酸能更快地促进（*R*）构型分子笼的荧光增强，而 *D* 构型的氨基酸能更快地促进（*S*）构型分子笼的荧光增强，其中（*R*）构型分子笼对于 *L*– 丙氨酸和 *D*– 丙氨酸的选择性最高可达 3.69。

崔勇等利用 C_2 对称性的羧酸功能化且具有催化活性的分子化合物 Co（salen）为构建模块，将其与具有特定配位构型的金属镉进行组装，得到一个具有纳米尺寸的多孔金属有机框架化合物。利用有催化活性的 Co（salen），可以催化环氧化合物的水解动力学拆分，*ee* 值高达 99.5%。同时，通过 MOF 的固载作用，该手性 MOF 催化剂不但可以循环使用多次，而且可以实现对催化底物尺寸的选择性。更为重要的是，这种框架材料的限域效应使得该 MOF 催化剂具有更加集中的催化位点和更有利的空间取向，使得活性分子 Co（salen）能够达到双金属协同的作用，从而催化活性远远高于其相应的均相催化剂[130]。

段春迎等利用手性氨基酸作为模板剂或辅助配体，以 3，5，3'，5'– 二苯甲基四酸和铈、镉等金属离子组装构筑了三维手性金属有机框架结构 Ce–MDIP 和 Cd–TBT，在此类手性晶态框架结构中利用金属离子作为 Lewis 酸催化位点高效高立体选择性地催化了氰基硅烷化反应，以及利用手性吡咯催化不对称 Aldol 反应，反应的产率和 *ee* 值都高于 90%[131]。他们以 4，4'，4''– 吡啶肼腙—三苯基胺和银离子为构筑单元，通过喹啉和喹啉酮作为手性诱导模板的方法，构建了具有本征手性的（10，3）–a 拓扑网络的金属—有机框架结构，利用空间效应控制中心离子 Ag^{+} 的空间结构和手性构型，实现对亚胺类化合物特殊的识别和吸附作用，高立体选择性地催化其相关的 “3+2” 不对称缩合反应。结合晶态材料的特点，在晶体中捕获了催化反应的中间体[132]。进一步将有机光吸收基团 4，4'，4''– 三苯甲酸胺、手性吡咯基团以及锌离子构筑手性金属—有机框架结构，在此晶态材料中实现了光吸收单元和手性催化单元在空间和能量的匹配和协同，高效率和高立体选择性的催化脂肪醛分子的 α 位烷基化反应[133]。

鲁统部等设计合成了一类含有蒽环的氮杂大环配体，发现该类化合物在酸性溶液中和光照下能将 Cu^{II} 催化还原为 Cu^{I}，同时将水氧化为 O_2，通过对该光催化反应的动力学和反应机理等研究，初步明确了其光催化机理。目前大部分光催化体系利用贵金属配合物作为催化剂，利用有机配体催化的光分解水反应此前还未见文献报道。这一发现对于新型光催化水制 H_2 和 O_2 反应催化剂的开发具有重要意义[134]。

苏忠民等利用［Nb_7O_{22}］作为基本建筑块，在 pH = 11.4 的条件下合成出系列结构新颖的多铌酸盐化合物，他们首次合成出目前最大的钒铌酸盐｛$Nb_{10}V_4$｝[135]和最高核数的硅铌酸盐｛$SiNb_{18}$｝[136]。在此工作基础上，成功合成出系列具有分子三角形、分子正方形和立方十二面体的多铌酸盐。其中，｛$Nb_{32}O_{96}$｝是迄今为止合成的具有最好核数的同多铌氧簇，｛$Nb_{96}O_{288}$｝是目前发现的最大的多铌酸盐固态聚集体。这些化合物是一类性能优异的光解水制氢催化剂，在紫外光照射下，可以不依赖于辅助催化剂（Pt）而独立光解水制氢，并且表现出优秀的催化活性[137]。

刘术侠等利用三缺位的 Keggin 和 Wells Dawson 型多氧钨酸盐作为基本建筑块，通过和钽酸盐反应得到具有三聚和四聚的钽取代高核多金属氧酸盐，其中含有｛Ta_{12}｝和｛Ta_{16}｝簇。相对于母体材料 K_6［$P_2W_{18}O_{62}$］而言，该系列钽取代的多金属氧酸盐具有更优异的光解水产氢催化活性，表明钽取代后母体材料电子结构的改变大大提高了产氢催化活性[138]。苏忠民等利用具有管状的还原型多金属氧酸盐，原位还原金纳米粒子，构筑复合催化材料。该材料在催化铁氰化钾还原和四氨基苯酚的还原反应中表现出优异的催化活性[139]。

（七）超分子晶体工程

鲁统部等采用轴向配位导向自组装方法，利用大环多胺金属镍配合物与三元羧酸配体组装，成功构筑了以单个四面体分子笼为结构基元的一维和三维聚索烃，以及由三脚凳结构基元的二维聚准轮烷，其中具有三维聚索烃结构显示出对醇类分子尺寸依赖的动态吸附行为。该研究实现了将零维结构基元以机械连接方式直接向一维、二维和三维结构拓展，为研究配位超分子化学和配位聚合物的组装方法提供了很好的借鉴作用[140]。

卢灿忠等以三氮唑为基本构筑单元，组装成功了首例由独立的金刚烷型纳米笼通过六重相互连锁形成三维索烃（笼）超分子聚集体；两组拓展 3D 索烃（笼）多孔配合物继续自我穿插，完美地堆积在一起，并形成大的空穴，多酸单元填充在其中的孔道中形成超分子体系[141]。该研究结果在 *Nature Chem.* 中被同期专文评论为最典型的一类分子索烃艺术。

分子辫化合物是超分子化学和晶体工程学研究领域内一类具有独特拓扑结构的配位聚合物。王尧宇等通过不同方法合成了五例分子辫。这些化合物分别呈现出具有三股、五股和六股分子辫的特征。此外，由两种不同有机小分子形成的一个共晶化合物中也具有这一独特的网络拓扑类型。近期，王尧宇等对分子辫的定义、分类、合成以及相关研究进展进行了详细的论述，同时对于此类化合物的潜在应用也做了展望[142]。李丹等发表综述总结了卤化亚铜聚集体的多种合成策略[143]，包括直接合成和原位合成（氧化、

还原等）等方法；在配合物的结构多样性方面，列举了包括中性簇、阴离子簇和阳离子簇的 105 种结构各异的零维到三维的聚集体；同时对其合成、性质和应用做了展望。曹荣等以多酸簇合物和瓜环组装成功一系列具有独特结构和性能的超分子化合物[144]，并发表了相关研究综述[145]。

（八）金属有机晶体化学

陈忠宁等设计合成了含两个或多个二芳基乙烯类（DTE）结构单元的钌（Ⅱ/Ⅲ）配合物，通过在两个或多个 DTE 单元间插入金属离子成功地实现了分步和选择性的光致变色反应，发现 DTE 配体关环吸收带红移有利于光化学双重或多重关环，富电子金属砌块也有利于实现高效率分步光化学关环反应[146]。他们设计了对多种挥发性有机物和机械力呈现可逆发光变色效应的铂（Ⅱ）有机炔配合物及其磷光变色晶体[147]，研究表明其机理主要产生于晶体堆积过程中分子间作用的变化，尤其是分子间 Pt-Pt 相互作用的改变。

燕红等将有机小分子引入到含有 Co 中心的 16 电子化合物和丙炔酸甲酯的反应体系，实现了碳硼烷上 B—H 键和底物中的 Cp 基团的 C—H 键共同活化，偶联成 C—B 键的体系，在一锅反应中实现了 Cp 对 *o*-carborane 的选择性功能化[148]。另外，通过氘代实验和一系列的辅助测试（如 EI，GC），验证并给出了 16 电子半夹心式化合物与丙炔酸甲酯在有机小分子辅助催化反应中，生成 B—C 键偶联的 Cp 基团和碳硼烷的衍生物的可能机理，以及在反应中生成的［4+2］环加成产物的可能机理。这种温和的一锅煮的方式，不但合成了一系列含有 B—C 键的化合物实现了在硼笼上的修饰，丰富了修饰的方法和取代基类型，同时能为新反应和新材料的研究提供更多的方法和底物。金国新等利用过渡金属诱导的碳氢活化反应发展了有机金属框架化合物的“一锅法”高效合成路线；并利用炔烃插入反应或分子内光化学反应实现了该类框架化合物的结构后修饰[149，150]。

（九）分子变色材料

1. 无机—有机杂化光致变色材料

光致变色材料在民用、军事和空天等多个领域具有非常重要的实际和潜在应用价值。该领域当前的研究兴趣是发现具有更加优良光致变色性能或具有可切换功能（例如非线性光学、磁性、电学、机械、催化等）的新型光致变色材料。无机—有机杂化策略是实现这个目的的一个有效途径，郭国聪等采用这一杂化思路，设计利用基于电子转移的变色机理，获得具有各自优点的新型无机—有机杂化光致变色材料，通过理论计算、物性测量以及晶体学方法探讨相关光致变色机理。他们对相关工作进行了总结与归纳，为此类材料的进一步研究与开发提供了参考[151]。他们还合成了一种在室温下同时对软、硬 X 射线都响应的光致变色金属配合物，并通过多种谱学手段揭示了其 X 射线诱导光致变色过程是基

于一种新的配体到配体电荷转移机制[152]。此类化合物可以直接用来检测到X射线，为环境安全提供了简便、绿色环保的方法，已知的这类材料数量极少，且其中多数仅适用于室温以下的低温环境。他们还利用吡啶季胺盐这类典型的电子受体作为配体，以配位键而不是弱相互作用力的结合方式把电子给体和受体同时组合起来，首次报道了含一系列具有不同光致变色性能的 MQ^+ 配位的卤化锌配合物 [(MQ) ZnX_3](X = Cl，Br，I)，相比于 MQ^+ 的卤化盐，这些化合物具有更好的物理化学稳定性，通过 ESR 和 XPS 测试结果证实电荷分离态源于卤素原子到 MQ^+ 阳离子的电子转移（ $X \rightarrow MQ^+$ ）的光致变色机理[153]。

2. 热致变色聚合物

李丹等将两个经典的具有不同发光性质的无机配位发光基团四核 Cu_4I_4 簇和三核吡唑铜簇 Cu_3Pz_3 通过超分子作用连接起来，使它们共存于同一个配位聚合物中。在该配位聚合物中，两个发光基团各自的发光性质基本得到了保持。在紫外光作用下，随着温度的变化，配位聚合物发光的颜色发生了从绿色到橙红色的可逆变化，显示出有趣的热致变色特性。进一步的光谱实验分析表明，颜色的变化主要是由这两种光谱的强度随温度的变化而变化引起的，而这种强度的变化则是由热引起的两个配位单元激发态间的能量转移引起的，由此他们还推理出了可能的能级模型[154]。

（十）无机分子筛材料

于吉红等基于分子筛在催化、吸附和离子交换等工业领域巨大的应用需求，对分子筛的设计合成进行深入的研究。他们研究了分子筛的结构特点与催化性能的关系、设计合成目标分子筛结构的新的合成方法特别是计算机模拟辅助的方法等[155]。他们为了克服分子筛设计合成中最大的困难，即如何得到结构与合成参数的关系，建立了分子筛结构与合成参数的数据库 ZEOBANK，其中的合成策略主要包括：结构导向剂、组成调控、计算机数据挖掘等[156]。他们利用七种依次大小的异二氢吲哚基的有机结构导向剂，通过机器辅助合成的手段摸索了 945 个反应条件下分子筛的合成结果，得到了一系列合成的规律，包括：高浓度凝胶和高的 Ge/Si 比有利于合成低密度骨架结构；结构导向剂在比较小的时候，只能得到某些默认的结构，而只有大于某一特定尺寸时可以得到超大孔的分子筛结构如 ITQ–15，ITQ–37，ITQ–44 和 ITQ–43；介孔手性的分子筛 ITQ–37 可以通过利用低廉的非手性模板剂合成；ITQ–7 和 ITQ–17 因为它们结构的特点可以互生[157]。此外，他们合成了一个三维的镓锗酸盐分子筛 GaGeO–CJ63。该结构是严格的四连接的分子筛结构并完全是通过三元环构筑而成，其拥已知的分子筛骨架中的第二低的骨架密度。该化合物利用外消旋的三乙二胺合镍阳离子为结构导向剂，在其结构中可以清楚地看到手性从模板传递到其骨架上[158]。在 503 K 的水热条件下合成了首例含 Ce^{4+} 和 Ce^{4+}/Ti^{4+} 的硅酸盐 $Na_8CeSi_6O_{18}$ 和 $Na_8Ce_{0.73}Ti_{0.27}Si_6O_{18}$[159]。这两个化合物属于同构的结构，结构中含有 [Si_6O_{18}] n^{12n-} 硅酸阴离子和 CeO_6 八面体以及在 [101] 方向具有六元环的孔道。有趣的是，

通过表面光电压和瞬变光电压的测试表明化合物 $Na_8Ce_{0.73}Ti_{0.27}Si_6O_{18}$ 具有 n 型半导体的性能和慢的恢复过程。

三、国内外比较分析

与国际研究前沿的发展趋势相一致，最近几年我国在多孔配位聚合物的研究中，进一步突出功能化、结构与功能关系研究。因此，我国学者已经取得了一系列创新性、处于国际前沿的研究成果，尤其是在微孔配位聚合物、高核簇合物、铁电材料等方面。

就非线性光学晶体而言，我国在这一领域的研究具有一定的优势和传统。近两年来国内科学家们在以主族金属簇为单元进行微孔材料的设计合成，以及金属配位聚合物非线性光学晶体等方面已取得一定突破性的进展。在簇合物晶体化合物的研究中，我国在主族金属、过渡金属、过渡金属—稀土杂核等簇合物的研究中，均取得了优良成绩。其中，在高核稀土—过渡金属簇合物方面的研究，更是在国际上形成明显的特色、具有一定的优势。不过，在镍簇合物、锌簇合物及其他过渡金属簇合物方面的研究工作相对偏少。

分子基铁电体及多铁材料的合成与研究近年来受到广泛的关注，最近几年，我国学者发现了不少新的铁电体，在铁电体和多铁材料的寻找、设计、组装和性能研究方面取得具有国际影响的成果。

相对于其他领域，我国在金属有机晶体化学和有机晶体工程领域的队伍比较小。不过，近几年我国在这些领域也取得了相当好的成绩，尤其是在反应与催化方面。但是，在结构与功能相关性研究方面，尤其是有机晶体工程中的结构与功能相关性研究方面，有待进一步的加强。

四、展望及对策

在过去的两年多里，我国晶体化学工作者在上述研究领域中取得了非常突出的成绩，在国际上已经占据一定的地位。在配位聚合物、金属簇合物、磁性分子晶体、非线性光学晶体、分子铁电晶体、有机分子晶体和金属有机晶体化学等研究中，均取得了具有一定特色和比较明显的进展。

总体上，我国在功能晶体化合物及其材料的设计、合成与组装研究中，已经有比较扎实的基础和较大的研究队伍。同时，也应当注意到，我国在结构与性能性关系的深层次研究方面与国际发达国家相比，仍然有一些差距。有必要进一步加强功能导向的设计，以及结构与性能关系的研究，为实现此类材料的实用化打下基础。在金属簇合物和光电功能晶体的研究中，应该注意加强分子设计，以其实现更好的物理化学性质和性能。此外，我国目前金属有机晶体化学和有机晶体工程的研究队伍相对偏小。

参 考 文 献

[1] Zhang Y B, Zhou H L, Lin R B, et al. Geometry analysis and systematic synthesis of highly porous isoreticular frameworks with a unique topology [J]. Nature Commun, 2012, 3: 642.

[2] Zhang J P, Zhang Y B, Lin J B, et al. Metal Azolate Frameworks: from Crystal Engineering to Functional Materials [J]. Chem. Rev., 2012, 112: 1001.

[3] Zhang J P, Zhu A X, Lin R B, et al. Pore surface tailored SOD-type metal-organic zeolites [J]. Adv. Mater., 2011, 23: 1268.

[4] Liao P Q, Zhou D D, Zhu A X, et al. Strong and dynamic CO_2 sorption in a flexible porous framework possessing guest chelating claws [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 17380.

[5] He C T, Tian J Y, Liu S Y, et al. A porous coordination framework for highly sensitive and selective solid-phase microextraction of non-polar volatile organic compounds [J]. Chem. Sci., 2013, 4: 351.

[6] Wang S A, Zhao T T, Li G H, et al. From Metal-Organic Squares to Porous Zeolite-like Supramolecular Assemblies [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (51): 18038.

[7] Han D, Jiang F L, Hong M C, et al. A Non-interpenetrated Porous Metal-Organic Framework with High Gas-Uptake Capacity: Steric Hindrance Effect of Axial N-donor Ligands [J]. Chem. Commun.,2011, 47: 9861-9863.

[8] Li B Y, Zhang Z J, Li Y, et al. Enhanced Binding Affinity, Remarkable Selectivity, and High Capacity of CO_2 by Dual Functionalization of a rht-Type Metal-Organic Framework [J]. Angew Chem. Int. Ed., 2012, 51 (6): 1412.

[9] Qin J S, Du D Y, et al. N-rich zeolite-like metal-organic framework with sodalite topology: high CO_2 uptake, selective gas adsorption and efficient drug delivery [J]. Chem. Sci.,2012, 3: 2114.

[10] Zheng B S, Yang Z, Bai J F, et al. High and selective CO_2 capture by two mesoporous acylamide-functionalized rht-type metal-organic frameworks [J]. Chem. Commun., 2012, 48: 7025-7027.

[11] Duan J G, Yang Z, Bai J F, et al. Highly selective CO_2 capture of an agw-type metal-organic framework with inserted amides: experimental and theoretical studies [J] .Chem. Commun., 2012, 48: 3058-3060.

[12] Qian J J, Jiang F L, Hong M C, et al. Highly selective carbon dioxide adsorption in a water-stable indium-organic framework material [J]. Chem. Commun., 2012, 48: 9696 -9698.

[13] Tan Y X, He Y P, Zhang J. Temperature/Press-dependent Selective Separation of CO_2 or Benzene in a Chiral Metal-Organic Framework Material [J]. Chem. Sus. Chem., 2012, 5: 1597-1601.

[14] Hou L, Shi W J, Wang Y Y, et al. A rod packing microporous metal-organic framework: unprecedented ukv topology, high sorption selectivity and affinity for CO_2 [J]. Chem. Commun., 2011, 47(19): 5464-5466.

[15] Zhou X P, Li M, Liu J, et al. Gyroidal Metal-Organic Frameworks [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (1): 67-70.

[16] Ma F J, Liu S X, et al. A Sodalite-Type Porous Metal-Organic Framework with Polyoxometalate Templates: Adsorption and Decomposition of Dimethyl Methylphosphonate [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133 (12): 4178-4181.

[17] Fu H, Qin C, et al. An Ionothermal Synthetic Approach to Porous Polyoxometalate-Based Metal-Organic Frameworks [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51: 7985.

[18] Sun C Y, Qin C, et al. Chiral nanoporous metal-organic frameworks with high porosity as materials for drug delivery [J]. Adv. Mater., 2011, 23: 5629.

[19] Sun C Y, Qin C, et al. Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle [J]. Dalton Trans, 2012, 41: 6906.

[20] Wang F, Liu Z S, Yang H, et al. Hybrid Zeolitic Imidazolate Frameworks with Catalytically Active TO_4 Building Blocks [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50: 450-453.

[21] Zhang H X, Wang F, Yang H, et al. Interrupted Zeolite LTA and ATN-type Boron Imidazolate Frameworks [J]. J.

Am. Chem. Soc., 2011, 133: 11884–11887.

[22] Jia J T, Sun F X, Fang Q R, et al. A novel low density metal–organic framework with pcu topology by dendritic ligand [J] . Chem. Commun., 2011, 47: 9167.

[23] Jia J T, Sun F X, Borjigin T, et al. Highly porous and robust ionic MOFs with nia topology constructed by connecting an octahedral ligand and a trigonal prismatic metal cluster [J] . Chem. Commun., 2012, 48: 6010.

[24] Borjigin T, Sun F X, Zhang J L, et al. A microporous metal–organic framework with high stability for GC separation of alcohols from water [J] . Chem. Commun., 2012, 48 (61): 7613.

[25] Liu T F, Lü J, Lin X, et al. Construction of a trigonal bipyramidal cage–based metal–organic framework with hydrophilic pore surface via flexible tetrapodal ligands [J] . Chem. Commun., 2010,46: 8439–8441.

[26] Liu T F, Lü J, Tian C, et al. Porous Anionic, Cationic and Neutral Metal–Carboxylate Frameworks Constructed from Flexible Tetrapodal Ligands: Syntheses, Structures, Ion–Exchanges and Magnetic Properties [J] . Inorg. Chem., 2011, 50: 2264–2271.

[27] Lin Z J, Liu T F, Huang T B, et al. A Guest–dependent Approach to Retain Permanent Pores in Flexible Metal–organic Frameworks via Cation Exchange [J] . Chem. Eur. J., 2012, 18: 7896–7902.

[28] Zeng M H, Wang Q X, Tan Y X, et al. Rigid Pillars and Double Walls in a Porous Metal–Organic Framework: Single–Crystal to Single–Crystal, Controlled Uptake and Release of Iodine and Electrical Conductivity [J] . J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 2561–2563.

[29] Yin Z, Wang Q X, Zeng M H. Iodine Release and Recovery, Influence of Polyiodide on Electrical Conductivity and Nonlinear Optical Activity in an Interdigitated and Interpenetrated Bipillared Bilayer Metal–Organic Framework [J] . J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 4857–4863.

[30] Kang Y, Wang F, Zhang J, et al. Luminescent MTN–type Cluster–Organic Framework with 2.6 nm Cages [J] . J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 17881–17884.

[31] Zhu Q L, Shen C J, Tan C H, et al. Bright Blue Emissions with Temperature–Dependent Quantum Yields from Microporous Metal–Organic Frameworks [J] . Chem. Commun., 2012,,48(4): 531–533.

[32] Liang X Q, Zhang F, Feng W, et al. From metal–organic framework (MOF) to MOF–polymer composite membrane: enhancement of low–humidity proton conductivity [J] . Chem. Sci., 2013, 4: 983–992.

[33] Duan C Y, Wei M L, Guo D, et al. Crystal Structures and Properties of Large Protonated Water Clusters Encapsulated by Metal–Organic Frameworks [J] . J. Am. Chem. Soc, 2010, 132(10): 3321–3330.

[34] Wu P Y, Wang J, He C, et al. Luminescent Metal–Organic Frameworks for Selectively Sensing Nitric Oxide in an Aqueous Solution and in Living Cells [J] . Adv. Funct. Mater., 2012, 20(8) : 1698–1703.

[35] Wu P Y, Wang J, Li Y M, et al. Luminescent Sensing and Catalytic Performances of a Multifunctional Lanthanide–Organic Framework Comprising a Triphenylamine Moiety [J] . Adv. Funct. Mater., 2011, 21(14): 2788–2795.

[36] Xiao J, Wu Y, Li M, et al. Crystalline Structural Intermediates of a Breathing Metal–Organic Framework That Functions as a Luminescent Sensor and Gas Reservoir [J] . Chem. Eur. J., 2013, 19 (6): 1891–1895.

[37] Qi X L, Lin R B, Chen Q, et al. A Flexible Metal Azolate Framework with Drastic Luminescence Response toward Solvent Vapors and Carbon Dioxide [J] . Chem. Sci., 2011, 2: 2214.

[38] Yuan Y, Ren H, Sun F X, et al. Sensitive detection of hazardous explosives via highly fluorescent crystalline porous aromatic frameworks [J] . J. Mater. Chem., 2012, 22 (47): 24558.

[39] Lu Z Z, Zhang R, Li Y Z, et al. Solvatochromic Behavior of a Nanotubular Metal–Organic Framework for Sensing Small Molecules [J] . J. Am. Chem. Soc., 2011, 133: 4172–4174.

[40] Cui J H, Lu Z Z, Li Y Z, et al. A Microporous Metal–organic Framework with FeS_2 Topology Based on [Zn_6 (μ_6–O)] Cluster for Reversible Sensing of Small Molecules [J] . Chem. Commun., 2012, 48: 7967–7969.

[41] Liu Q K, Ma J P, Dong Y B. Adsorption, Separation of Reactive Aromatic Isomers and Their Radicals Generation and Stabilization within Cd (II)–Triazole Metal–Organic Confined Space in a Single–Crystal–to– Single–Crystal Fashion [J] . J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 7005–7017.

[42] Ma J P, Yu Y, Dong Y B. Fluorene–based Cu (Ⅱ)–MOF: a visual colorimetric anion sensor and separator based on

an anion-exchange approach [J]. Chem. Commun., 2012, 48: 2946-2948.

[43] Jiang X M, Zeng H Y, et al. Inorganic Supramolecular Compounds with 3-D Chiral Frameworks Show Potential as both Mid-IR Second-Order Nonlinear Optical and Piezoelectric Materials [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133: 3410-3418.

[44] Chen L, et al. $Pb_2B_5O_9I$: An Iodide Borate with Strong Second Harmonic Generation [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (37): 12788-12789.

[45] Chen L, et al. In-Phase Alignments of Asymmetric Building Units in $Ln_4Ga SbS_9$ (Ln=Pr, Nd, Sm, Gd-Ho) and Their Strong Nonlinear Optical Responses in Middle IR [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133 (12): 4617-4624.

[46] Chen L, et al. Disconnection Enhances the Second Harmonic Generation Response: Synthesis and Characterization of $Ba_{23}Ga_8Sb_2S_{38}$ [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (14): 6058-6060.

[47] Chen L, et al. Strong Kleinman-Forbidden Second Harmonic Generation in Chiral Sulfide: La_4InSbS_9 [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(4): 1993-1995.

[48] Chen L, et al. Noncentrosymmetric Inorganic Open-Framework Chalcohalides with Strong Middle IR SHG and Red Emission: $Ba_3AGa_5Se_{10}Cl_2$(A=Cs, Rb, K)[J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (4): 2227-2235.

[49] Sun C F, Hu C L, Xu X, et al. Explorations of New Second-Order NLO Materials in the Potassium Vanadyl Iodate System [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133 (14): 5561-5573.

[50] Yang B P, Hu C L, Xu X, et al. $NaVO_2$ $(IO_3)_2(H_2O)$: A Unique Layered Material Produces A Very Strong SHG Response [J]. Chem. Mater., 2010, 22 (4): 1545-1550.

[51] Sun C F, Hu C L, Mao J G. PbPt $(IO_3)_6(H_2O)$: a new polar material with two types of stereoactive lone-pairs and a very large SHG response [J]. Chem. Commun., 2012, 48 (35): 4220-4222.

[52] Wang S C, Ye N. $Na_2CsBe_6B_5O_{15}$: An Alkaline Beryllium Borate as a Deep-UV Nonlinear Optical Crystal [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133: 11458-11461.

[53] Wang S C, Ye N, Li W, et al. Alkaline Beryllium Borate $NaBeB_3O_6$ and $ABe_2B_3O_7$ (A = K, Rb) as UV Nonlinear Optical Crystals [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 8779-8786.

[54] Zou G H, Ye N, Huang L, et al. Alkaline-Alkaline Earth Fluoride Carbonate Crystals $ABCO_3F$ (A = K, Rb, Cs; B = Ca, Sr, Ba) as Nonlinear Optical Materials [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133: 20001-20007.

[55] Lin C S, Luo Z Z, Cheng W D, et al. Design of SHG materials with mid-infrared transparency based on genetic engineering for Ba_2BiInA_5 (A = Se, Te)[J]. J. Mater. Chem., 2012, 22: 21713-21719.

[56] Geng L, Cheng W D, Lin C S, et al. Syntheses and characterization of new mid-infrared transparency compounds: centric Ba_2BiGaS_5 and acentric Ba_2BiLnS_5 [J]. Inorg. Chem.,2011, 50: 5679-5686.

[57] Zhang W L, Cheng W D, Zhang H, et al. A strong second-harmonic generation material $Cd_4BiO(BO_3)_3$ originating from 3-chromophore asymmetric structures [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 1508-1509.

[58] Yang S L, Cheng W D, Zhang H, et al. KZn_4SbO_7 and $KZn_4Sb_3O_{12}$: Syntheses, structures and photophysics of Sb^{5+} control materials [J]. Dalton Trans., 2010, 39: 9547-9553.

[59] Zhang W L, Lin X S, Zhang H, et al. Lone electron-pair enhancement of SHG responses in eulytite-type compounds: AII3MIII $(PO_4)_3$ (A = Pb, M = Bi; A = Ba, M = Bi, La)[J]. Dalton Trans., 2010, 39: 1546-1551.

[60] Luo Z Z, Lin C S, Cheng W D, et al. Syntheses, characterization and optical properties of ternary Ba-Sn-S system compounds: acentric $Ba_7Sn_5S_{15}$, centric $BaSn_2S_5$ and $Ba_6Sn_7S_{20}$ [J]. Inorg. Chem., 2013,52(1): 273-279.

[61] Zhang J, Hao J, Wei Y G, et al. Nanoscale Chiral Rod-like Molecular Triads Assembled from Achiral Polyoxometalates [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 14-15.

[62] Xiao F P, Hao J, Zhang J, et al. Polyoxometalatocyclophanes: Controlled Assembly of Polyoxometalate-Based Chiral Metallamacrocycles from Achiral Building Blocks [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 5956-5957.

[63] Gao G F, Li M, Zhan S Z, et al. Confined Metallophilicity within a Coordination Prism [J]. Chem. Eur. J., 2011, 17(15): 4113-4117.

[64] Zhou X P, Liu J, Zhan S Z, et al. A High-Symmetry Coordination Cage from 38- or 62-Component Self-Assembly [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (19): 8042-8045.

[65] Gao C Y, Zhao L, Wang M X. Designed Synthesis of Metal Cluster-Centered Pseudo-Rotaxane Supramolecular Architectures [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133: 8448-8451.

[66] Gao C Y, Zhao L, Wang M X. Stabilization of a Reactive Polynuclear Silver Carbide Cluster through the Encapsulation within a Supramolecular Cage [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 824-827.

[67] Qiao J, Shi K, Wang Q M. A Giant Silver Alkynyl Cage with Sixty Silver(I) Ions Clusters around Polyoxometalate Templates [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49 (10): 1765-1767.

[68] Li G, Lei Z, Wang Q M. Luminescent Molecular Ag-S Nanocluster [$Ag_{62}S_{13}(SBut)_{32}$] $(BF_4)_4$ [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (50): 17678-17679.

[69] Wan X K, Lin Z W, Wang Q M. Au20 Nanocluster Protected by Hemilabile Phosphines [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (36): 14750-14752.

[70] Zheng S T, Zhang J, Li X X, et al. Cubic Polyoxometalate-Organic Molecular Cage [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132: 15102-15103.

[71] Zhou J, Zhang J, Fang W H, et al. A Series of Vanadogermanates from 1D Chain to 3D Framework Built by Ge-V-O Clusters and Transition-Metal-Complex Bridges [J]. Chem. Eur. J., 2010, 16: 13253-13261.

[72] Li X X, Zheng S T, Zhang J, et al. High-Nuclearity Ni-Substituted Polyoxometalates: A Series of Poly(polyoxotungstate)s Containing 20-22 Nickel Centers [J]. Chem. Eur. J., 2011, 17: 13032-13043.

[73] Zheng S T, Zhang J, Li X, et al. Recent advances in paramagnetic-TM-substituted polyoxometalates (TM = Mn, Fe, Co, Ni, Cu)[J]. Chem. Soc. Rev., 2012, 41: 7623-7646.

[74] Xiong K C, Jiang F L, Hong M C, et al. Truncated octahedral coordination cage incorporating six tetranuclear-metal building blocks and twelve linear edges [J]. Chem. Sci., 2012, 3: 2321-2325.

[75] Gui L C, Wang X J, Liang F P. Nanospheric [$M_{20}(OH)_{12}$ $(maleate)_{12}(Me_2NH)_{12}$] $^{4+}$ Clusters (M = Co, Ni) with Oh Symmetry [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 852.

[76] Xiong K C, Jiang F L, Hong M C, et al. Heterometallic thiacalix [4] arene-supported Na(2)Ni(12)(Ⅱ)Ln(2)(Ⅲ) clusters with vertex-fused tricubane cores (Ln = Dy and Tb)[J]. Chem. Commun., 2012, 48 : 7456-7458.

[77] Peng J B, Zhang Q C, Kong X J, et al. A 48-Metal Cluster Exhibiting a Large Magnetocaloric Effect [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50: 10649.

[78] Peng J B, Zhang Q C, Kong X J, et al. High-Nuclearity 3d-4f Clusters as Enhanced Magnetic Coolers and Molecular Magnets [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 3314.

[79] Kong X J, Long L S, Zheng Z P, et al. Keeping the Ball Rolling: Fullerene-like Molecular Clusters [J]. Acc. Chem. Res., 2010, 43: 201.

[80] Li J R, Xie Z L, He X W, et al. Crystalline Open-Framework Selenidostannates Synthesized in Ionic Liquids [J]. Angew Chem. Int. Ed., 2011, 50 (48): 11395-11399.

[81] Xiong W W, Li J R, Hu B, et al. Largest discrete supertetrahedral clusters synthesized in ionic liquids [J]. Chem. Sci., 2012, 3 (4): 1200-1204.

[82] Hu B, Feng M L, Li J R, et al. Lanthanide Antimony Oxohalides: From Discrete Nanoclusters to Inorganic-Organic Hybrid Chains and Layers [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50(35): 8110-8113.

[83] Zhang X M, Lv J, Ji F, et al. A Perfectly Square-Planar Tetracoordinated Oxygen in a Tetracopper Cluster-Based Coordination Polymer [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133 (13): 4788-4790.

[84] Yao R X, Xu X, Zhang X M. Magnetic Modulation and Cation-Exchange in a Series of Isostructural (4,8)-Connected Metal-Organic Frameworks with Butterfly-like [$M_4(OH)_2(RCO_2)_8$] Building Units [J]. Chem. Mater., 2012, 24 (2): 303-310.

[85] Liu J L, Guo F S, Meng Z S, et al. Symmetry Related [$Dy^{III}{}_6Mn^{III}{}_{12}$] Cores with Different Magnetic Anisotropies [J]. Chem. Sci., 2011, 2: 1268.

[86] Lin Z J, Tong M L. The coordination chemistry of cyclohexanepolycarboxylate ligands. Structures, conformation and functions [J]. Coord. Chem. Rev., 2011, 255: 421.

[87] Li Z X, Zeng Y F, Ma H, et al. Homospin single-chain magnet with 1D ferromagnetic azido-cobalt Ising-type chain

[J]. Chem. Commun., 2010, 46: 8540.

[88] Zhao J P, Yang Q, Liu Z Y, et al. A unique substituted Co(ii)–formate coordination framework exhibits weak ferromagnetic single–chain–magnet like behavior [J]. Chem. Commun., 2012, 48: 6568.

[89] Chen Q, Zeng M H, Zhou Y L, et al. Hydrogen–Bonded Dicubane Co^{II}_7 Single–Molecule–Magnet Coordinated by in Situ Solvothermally Generated 1, 2–Bis (8–hydroxyquinolin–2–yl) –ethane–1, 2–diol Arranged in a Trefoil [J]. Chem. Mater., 2010, 22 (6): 2114–2119.

[90] Chen Q, Zeng M H, Wei L Q, et al. A Multifaceted Cage Cluster, [$Co^{II}_6O_{12} \supset X$] $^-$ (X=Cl^- or F^-): Halide Template Effect and Frustrated Magnetism [J]. Chem. Mater., 2010, 22(14): 4328–4334.

[91] Zhou Y L, Zeng M H, Wei LQ, et al. Traditional and Microwave–Assisted Solvothermal Synthesis and Surface Modification of Co7 Brucite Disk Clusters and Their Magnetic Properties [J]. Chem. Mater., 2010, 22 (14): 4295–4303.

[92] Zhou Y L, Zeng M H, Liu X C, et al. Exploring the Effect of Metal Ions and Counteranions on the Structure and Magnetic Properties of Five Dodecanuclear CoII and NiII Clusters [J]. Chem. Eur. J., 2011, 17: 14084–14093.

[93] Yan Z, Li M, Gao H L, et al. High–spin versus spin–crossover versus low–spin: geometry intervention in cooperativity in a 3D polymorphic iron(II)–tetrazole MOFs system [J]. Chem. Commun., 2012, 48(33): 3960–3962.

[94] Li B, Wei R J, Tao J, et al. Solvent–induced transformation of single crystals of a spin–crossover (SCO) compound to single crystals with two distinct SCO centers [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132(5): 1558–1566.

[95] Wei R J, Li B, Tao J, et al. Making spin–crossover crystals by successive polymorphic transformations [J]. Inorg. Chem., 2011, 50(4): 1170–1172.

[96] Tao J, Wei R J, Huang R B, et al. Polymorphism in spin–crossover systems [J]. Chem. Soc. Rev., 2012, 41: 703–737.

[97] Wei R J, Huo Q, Tao J, et al. Spin–crossover Fe^{II}_4 squares: two–step complete spin transition and reversible single–crystal–to–single–crystal transformation [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50: 8940–8943.

[98] Bao S S, Liao Y, Su Y H, et al. Tuning the Spin State of Cobalt in a Co–La Heterometallic Complex via Controllable Coordination Sphere of La [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50: 5504 –5508.

[99] Bao X, Shepherd H J, Salmon L, et al. The Effect of an Active Guest on the Spin Crossover Phenomenon [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52(4): 1198–1202.

[100] Bao X, Guo P H, Liu W, et al. Remarkably High Temperature Spin Transition Exhibited by Two New Metal–Organic Frameworks [J]. Chem. Sci., 2012, 3, 1629.

[101] Dong D P, Liu T, Kanegawa S, et al. Photoswitchable Dynamic Magnetic Relaxation in a Well–Isolated { Fe_2Co } Double–Zigzag Chain [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51(21): 5119–5123.

[102] Liu T, Dong D P, Kanegawa S, et al. Reversible Electron Transfer in a Linear { Fe_2Co } Trinuclear Complex Induced by Thermal Treatment and Photoirraditaion [J]. Angew. Chem. Int. Ed.,2012, 51(18): 4367–4370.

[103] He Z Z, Lin C S, et al. Unusually large magnetic anisotropy in a CuO–based semiconductor $Cu_5V_2O_{10}$[J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(5): 1298–1300.

[104] Zhang W, Xiong R G. Ferroelectric Metal–Organic Frameworks [J]. Chem. Rev., 2012, 112: 1163–1195.

[105] Hang T, Zhang W, Ye H Y, et al. Metal–organic complex ferroelectrics [J]. Chem. Soc. Rev.,2011, 40: 3577–3598.

[106] Fu D W, Cai H L, et al. Diisopropylammonium bromide as an exceptional high temperature molecular ferroelectric crystal [J]. Science, 2013,339(6118): 425.

[107] Fu D W, Zhang W, Cai H L, et al. Diisopropylammonium Chloride: A Ferroelectric Organic Salt with a High Phase Transition Temperature and Practical Utilization Level of Spontaneous Polarization [J]. Adv. Mater., 2011, 23(47): 5658–5662.

[108] Fu D W, Zhang W, Cai H L, et al. Supramolecular Bola–Like Ferroelectric: 4–Methoxyanilinium Tetrafluoroborate–18–crown–6 [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(32): 12780–12786.

[109] Zhang W, Ye H Y, Cai H L, et al. Discovery of New Ferroelectrics: [H_2dbco]$_2$ · [Cl_3] · [$CuCl_3(H_2O)_2$] · H_2O (dbco =

1,4-Diaza-bicyclo [2.2.2] octane)[J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (21): 7300-7302.

[110] Zhang Y, Zhang W, Li S H, et al. Ferroelectricity Induced by Ordering of Twisting Motion in a Molecular Rotor [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(26): 11044-11049.

[111] Zhang W, Cai Y, Xiong R G, et al. Exceptional Dielectric Phase Transitions in a Perovskite-Type Cage Compound [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49(37): 6608-6610.

[112] Fu D W, Zhang W, Cai H L, et al. A Multiferroic Perdeutero Metal-Organic Framework [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50(50): 11947-11951.

[113] Cai H L, Zhang W, Ge J Z, et al. 4-(Cyanomethyl) anilinium Perchlorate: A New Displacive-Type Molecular Ferroelectric [J]. Phys. Rev. Lett., 2011, 107: 147601.

[114] Cai H L, Zhang Y, Fu D W, et al. Above-Room-Temperature Magnetodielectric Coupling in a Possible Molecule-Based Multiferroic: Triethylmethylammonium Tetrabromoferrate(III) [J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(45): 18487-18490.

[115] Wang Z M, Hu K L, Gao S, et al. Formate-Based Magnetic Metal-Organic Frameworks Templated by Protonated Amines [J]. Adv. Mater., 2010, 22(13): 1526-1533.

[116] Weng D F, Wang Z M, Gao S. Framework-structured weak ferromagnets [J]. Chem. Soc.Rev., 2011, 40(6): 3157-3181.

[117] Li M Y, Kurmoo M, Wang Z M, et al. Metal-Organic Niccolite: Synthesis, Structures, Phase Transition and Magnetic Properties of [$CH_3NH_2(CH_2)_2NH_2CH_3$] [$M_2(HCOO)_6$] (M = divalent Mn, Fe, Co, Ni, Cu and Zn) [J]. Chem. Asian J., 2011, 6(11): 3084-3096.

[118] Liu B, Zheng H B, Wang Z M, et al. Chiral crystalline solids of ammonium-templated Er-III-formate frameworks assembled from three achiral acentric components [J]. Cryst. Eng. Comm., 2011, 13(17): 5285-5288.

[119] Shang R, Sun X, Wang Z M, et al. Zinc-Diluted Magnetic Metal Formate Perovskites: Synthesis, Structures, and Magnetism of [CH_3NH_3] [$Mn_xZn_{1-x}(HCOO)_3$] (x=0-1) [J]. Chem. Asian J.,2012, 7(7): 1697-1707.

[120] Liu B, Shang R, Hu K L, et al. A New Series of Chiral Metal Formate Frameworks of [$HONH_3$] [$M^{II}(HCOO)_3$] (M=Mn, Co, Ni, Zn, and Mg): Synthesis, Structures, and Properties [J]. Inorg. Chem., 2012, 51(24): 13363-13372.

[121] Li M Y, Kurmoo M, Wang Z M, et al. Erbium-Formate Frameworks Templated by Diammonium Cations: Syntheses, Structures, Structural Transition and Magnetic Properties [J]. Dalton Trans., 2011, 40(22): 6038-6046.

[122] Xu G C, Ma X M, Zhang L, et al. Disorder-Order Ferroelectric Transition in the Metal Formate Framework of [NH_4] [$Zn (HCOO)_3$] [J]. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132(28): 9588-9590.

[123] Xu G C, Zhang W, Ma X M, et al. Coexistence of Magnetic and Electric Orderings in the Metal-Formate Frameworks of [NH_4] [$M(HCOO)_3$] [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133 (38): 14948-14951.

[124] Zhao H X, Kong X J, Li H, et al. Transition from one-dimensional water to ferroelectric ice within a supramolecular architecture [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2011, 108: 3481.

[125] Sun Z H, Chen T L, Luo J H, et al. Bis(imidazolium) L-Tartrate: A New Hydrogen-Bonded Displacive-Type Molecular Ferroelectric [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51(16): 3871-3876.

[126] Sun Z H, Luo J H, Chen T L, et al. Distinct Molecular Motions in A New Switchable Molecular Dielectric: 4-N, N-Dimethylamino-4'-N-Methylstilbazolium Trifloromethanesulfonate [J]. Adv. Funct. Mater., 2012, 22(23): 4855-4861.

[127] Liu T, Liu Y, Xuan W, et al. Chiral nanoscale metal-organic tetrahedral cages: diastereoselective self-assembly and enantioselective separation [J]. Angew. Chem. Int. Ed.,2010, 49: 4121.

[128] Xi X, Fang Y, Dong T, et al. Bottom-up assembly from a helicate to homochiral micro- and mesoporous metal-organic frameworks [J]. Angew. Chem. Int. Ed.,2011, 50: 1154.

[129] Xuan W, Zhang M, Liu Y, et al. A chiral quadruple-stranded helicate cage for enantioselective recognition and separation [J]. J. Am. Chem. Soc.,2012, 134: 6904.

[130] Zhu C, Yuan G, Chen X, et al. Chiral nanoporous metal-metallosalen frameworks for hydrolytic kinetic resolution of

epoxides [J] . J. Am. Chem. Soc.,2012, 134: 8058.

[131] Dang D B, Wu P Y, He C, et al. Homochiral Metal-Organic Frameworks for Heterogeneous Asymmetric Catalysis [J] . J. Am. Chem. Soc.,2010, 132(41), 14321-14323.

[132] Jing X, He C, Dong D P, et al. Homochiral Crystallization of Metal-Organic Silver Frameworks: Asymmetric [3+2] Cycloaddition of an Azomethine Ylide [J] . Angew. Chem. Int. Ed.,2012, 51(40): 10127-10131.

[133] Wu P Y, He C,Wang J, et al. Photoactive Chiral Metal-Organic Frameworks for Light-Driven Asymmetric alpha-Alkylation of Aldehydes [J] . J. Am. Chem. Soc, 2012, 134(36): 14991-14999.

[134] Hao H G, Zheng X D, Lu T B. Photoinduced catalytic reaction by a fluorescent active cryptand containing anthracene fragment [J] . Angew. Chem. Int. Ed.,2010, 49: 8148.

[135] Huang P, Qin C, et al. An unprecedented organic-inorganic hybrid based on the first $\{Nb_{10}V_4O_{40}(OH)_2\}^{12-}$ clusters and copper cations [J] . Chem. Commun., 2012, 48: 103.

[136] Huang P, Qin C, et al. A new organic-inorganic hybrid based on the crescent-shaped polyoxoanion $[H_6SiNb_{18}O_{54}]^{8-}$ and copper-organic cations [J] . Dalton Trans., 2012, 41: 6075.

[137] Huang P, Qin C, et al. Self-assembly and photocatalytic properties of polyoxoniobates: $\{Nb_{24}O_{72}\}$, $\{Nb_{32}O_{96}\}$, and $\{K_{12}Nb_{96}O_{288}\}$ clusters [J] . J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 14004.

[138] Li S, Liu S, et al. $\{Ta_{12}\}/\{Ta_{16}\}$ cluster-containing polytantalotungstates with remarkable photocatalytic H_2 evolution activity [J] . J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 19716.

[139] Du D Y, Qin JS, et al. Polyoxometalate-based crystalline tubular microreactor: redox-active inorganic-organic hybrid materials producing gold nanoparticles and catalytic properties [J] . Chem. Sci., 2012, 3: 705.

[140] Jiang L, Ju P, Meng X R, et al. Constructions of two polycatenanes and one polypseudo-rotaxane by discrete tetrahedral cages and stool-like building units [J] . Scientific Reports, 2012, 2: 668.

[141] Kuang X F, Wu X Y, Yu R M, et al. Assembly of a metal-organic framework by sextuple intercatenation of discrete adamantane-like cages [J] . Nature Chem., 2010, 2: 461-465.

[142] Yang G P, Hou L, Luan X J, et al. Molecular braids in metal-organic frameworks [J] . Chem. Soc. Rev., 2012, 41(21): 6992-7000.

[143] Peng R, Li M, Li D. Copper(I) halides: A versatile family in coordination chemistry and crystal engineering [J] . Coord. Chem. Rev., 2010, 254(1): 1-18.

[144] Yang H X, Liu T F, Li H F, et al. A water-insouble and visible-light induced polyoxometalate-based photocatalyst [J] . Chem. Commun., 2010, 46: 2429-2431.

[145] Lü J, Cao R. Cucurbituril: a promising organic building block for the design of coordination compounds and beyond [J] . Coord. Chem. Rev., 2012, 257: 1334-1356.

[146] Li B, et al. Redox-Modulated Stepwise Photochromism in a Ruthenium Complex with Dual Dithienylethene-Acetylides [J] . J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (38): 16059-16067.

[147] Zhang X, Li B, Chen Z H, et al. Luminescence vapochromism in solid materials based on metal complexes for detection of volatile organic compounds (VOCs) [J] . J. Mater. Chem., 2012, 22(23): 11427-11441.

[148] Zhang R, Zhu L, Liu G F, et al. Cobalt-Promoted B-H and C-H Activation: Facile B-C Coupling of Carboranedithiolate and Cyclopentadienyl [J] . J. Am. Chem. Soc., 2012, 134: 10341-10344.

[149] Han Y F, Lin Y J, Weng L H, et al. Efficient formation of organoiridium macrocycles via C-H activation directed self-assembly [J] . Chem. Commun., 2010, 46: 3556.

[150] Yu W B, Han Y F, Lin Y J, et al. Construction of Tetranuclear Macrocycles through C-H Activation and Structural Transformation Induced by [2+2] Photocycloaddition Reaction [J] . Chem. Eur. J., 2011, 17: 1863.

[151] Wang M S, Xu G, Zhang Z J, et al. Inorganic-organic hybrid photochromic materials [J] . Chem. Commun., 2010, 46: 361-376.

[152] Wang M S, Yang C, Wang G E, et al. A Room-Temperature X-ray-Induced Photochromic Material for X-ray Detection [J] . Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51: 3432-3435.

[153] Lv X Y, Wang M S, Yang C, et al. Photochromic Metal Complexes of N-Methyl-4,4'-Bipyridinium: Mechanism and

Influence of Halogen Atoms [J] . Inorg. Chem., 2012, 51 : 4015–4019.

[154] Zhan S Z, Li M, Zhou X P, et al. When Cu_4I_4 cubane meets Cu_3(pyrazolate)$_3$ triangle: dynamic interplay between two classical luminophores functioning in a reversibly thermochromic coordination polymer [J] . Chem. Commun., 2011, 47 (46): 12441–12443.

[155] Wang Z P, Yu J H, Xu R R. Needs and trends in rational synthesis of zeolitic materials [J] . Chem. Soc.,Rev., 2012, 41 (5): 1729.

[156] Yu J H, Xu R R. Rational Approaches toward the Design and Synthesis of Zeolitic Inorganic Open–Framework Materials [J] . Accounts. Chem. Res., 2010, 43 (9): 1195.

[157] Jiang J X, Xu Y, Cheng P, et al. Investigation of Extra–Large Pore Zeolite Synthesis by a High–Throughput Approach [J] . Chem. Mater., 2011, 23 (21): 4709.

[158] Han Y D, Li Y, Yu J H, et al. A Gallogermanate Zeolite Constructed Exclusively by Three–Ring Building Units [J] . Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50 (13): 3003.

[159] Wang X, Li J Y, Han Y D, et al. $Na_8CeSi_6O_{18}$ and Its Ti–Doped Analogue $Na_8Ce_{0.73}Ti_{0.27}Si_6O_{18}$ with Interesting Photovoltaic Properties [J] . Chem. Mater., 2011, 23 (11): 2842.

撰稿人：陈小明　王哲明　段春迎　熊仁根　金国新　郑和根
卜显和　魏永革　龙腊生　吴　彪　曹　荣　朱广山
黄晓春　张献明　曾明华　苏忠民　董玉斌　崔　勇

非线性光学晶体研究进展

一、引言

光波通过介质时，光频电场引起介质极化率的非线性响应会对光波产生反作用，导致光波间的非线性作用，产生了在和频及差频等处的谐波。这种与强光有关的、不同于一般线性光学现象的效应称为非线性光学效应（NLO），具有非线性光学效应的晶体称为非线性光学晶体。非线性光学效应种类和研究范围很广，诸如二阶非线性光学效应、三阶非线性光学效应和光折变效应等，其中最常用的为二阶非线性光学效应。二阶非线性光学效应包括倍频、和频、差频以及光学参量振荡（放大）等。一般来说，一种激光器只能输出一种特定波长激光，依靠非线性光学效应获得多种波长激光是目前激光技术中最常用的手段。应用最广泛的激光频率转换材料就是非线性光学晶体。按应用频率（波段）转换范围不同，可以将其分为紫外（深紫外）、可见及红外非线性光学晶体，近年来，还发展了太赫兹（THz）波段的非线性光学晶体。

20 世纪 60—70 年代，除了常用的磷酸二氢钾（KH_2PO_4，KDP）等水溶性晶体外，综合性能优良的非线性光学晶体不多，特别是在一些重要波段，如深紫外和红外波段没有可用的合适晶体；美国在 20 世纪 70 年代研制了磷酸钛氧钾（$KTiOPO_4$，KTP）晶体，是一种综合性能优异的可见波段非线性晶体，当时用水热法生长，价格昂贵。我国首创了熔盐（高温溶液）法批量生长 KTP 晶体的技术，获得低成本、高质量晶体，使这一晶体得到了广泛应用。

20 世纪 80 年代开始，我国的非线性光学晶体的探索、生长从跟踪和模仿，逐步走上独立自主发展功能晶体的道路，30 多年来，取得了巨大成就。先后发现了偏硼酸钡（BaB_2O_4，BBO）、三硼酸锂（LiB_3O_5，LBO）、硼酸铝钾（$K_2Al_2B_2O_7$，KABO）和氟硼铍酸钾（$KBe_2BO_3F_2$，KBBF）等新晶体，BBO 和 LBO 得到了广泛应用，成为国际上著名的“中国牌”晶体。KBBF 是目前国际上唯一能够在钕激光器 1.064μm 六倍频得到实际应用的晶体，其发现、生长及其应用在国际上有重大影响，在此基础上，开辟了深紫外激光（DUV）光谱学等新研究领域。

目前，国际上非线性光学晶体的研制，仍然是为获得有更高非线性光学系数，更易获得大块晶体的实用非线性光学材料，包括强激光所用大尺寸、高抗光伤阈值晶体，紫外深

紫外晶体，特别是四倍频、六倍频晶体；另一方面，要进一步发展长波波段的非线性光学晶体，包括中远红外直至太赫兹波段可用的非线性光学晶体。从更广泛的范围来看，作为广义非线性光学晶体的电光晶体及拉曼位移晶体的探索和研究近年来也受到广泛重视。在基础方面，随着理论研究的深入和仪器条件的改进，人们发展了晶体工程学思想，合成、组装了大量结构新颖、种类繁多，并具有一定功能的晶态材料，对非线性光学晶体的发展也有很大的推进作用。近年来，在国家自然科学基金、国家基础研究计划（“973”）和国家高技术计划等的支持下，非线性光学晶体取得很大进展。

二、非线性光学晶体研究和进展

（一）深紫外非线性光学晶体氟硼铍酸钾晶体研究和应用进展

长期以来，由于缺乏深紫外（波长 < 200nm）波段实用化、精密化的全固态激光源（DPL），限制了深紫外科技和应用发展。目前，以可见 / 近红外固体激光为基频光源，通过非线性光学晶体多级变频是实现深紫外 DPL 的最有效途径。但多年来未找到适合的深紫外 NLO 晶体，国际学界称 200nm 为深紫外壁垒。

20 世纪 90 年代初，将非线性光学晶体，如 BBO、LBO 和 KTP 晶体用于掺钕钇铝石榴石（Nd：YAG）激光的二倍频（532nm）、三倍频（355nm）和四倍频（266nm），可使固体激光的波长从近红外拓展到可见、近紫外波长区，且实现了商业化。但对深紫外谱区，尚无晶体能直接倍频得到 DUV 相干光，例如磷酸二氢钾（KDP）、尿素、五硼酸钾（KB_5）最短直接倍频波长分别为 258.5nm、236.5nm 和 217nm。深紫外激光源非常重要，并有广泛应用，如纳米微加工技术，以及各种现代化仪器所需的深紫外激光源等，深紫外非线性光学晶体的探索和应用成为激光领域的一个热门课题。

20 世纪 80 年代末陈创天课题组提出在无对称中心的硼酸盐中优选 $(BO_3)^{3-}$ 基团作为探索深紫外非线性光学晶体的基本结构单元。根据理论计算结果，$(BO_3)^{3-}$ 基团有适当的微观倍频系数，在化合物结构中如果密度尽量大且排列一致，有利于产生较大倍频系数[1]；$(BO_3)^{3-}$ 互相连接组成共平面的网络结构，有利于获得大的双折射率[2]，$(BO_3)^{3-}$ 终端氧必须和晶格中其他金属原子连接例如形成铍硼酸盐，其在所有硼酸盐中将具有最短的紫外吸收截止波长，是真空紫外非线性光学晶体材料的最佳候选者[3]。通过文献调研，课题组获知苏联科学家 20 世纪 60 ~ 70 年代公布的 KBBF 及其同族化合物氟硼铍酸铷（$RbBe_2BO_3F_2$，简称 RBBF）和氟硼铍酸铯（$CsBe_2BO_3F_2$，简称 CBBF）为无对称心的晶体结构[4-6]，认为其可能具有非线性光学效应，并可能是深紫外非线性光学晶体。通过化合物合成，粉末倍频效应测试、单晶生长与折射率表征，1992 年首次报道了 KBBF 晶体的非线性光学特性[7]；1996 年实验获得倍频深紫外 184.7nm 输出（图 1），证实了该晶体具有深紫外非线性光学特性[8]；其紫外截止边达 151nm，根据折射率色散方程可知能实

现从近红外 1400nm 到紫外 322nm 倍频光输出，最短倍频波长输出达 161nm，这是到目前为止通过倍频方法能实现的最短倍频波长输出，也是 KBBF 晶体能取得重大应用的关键。

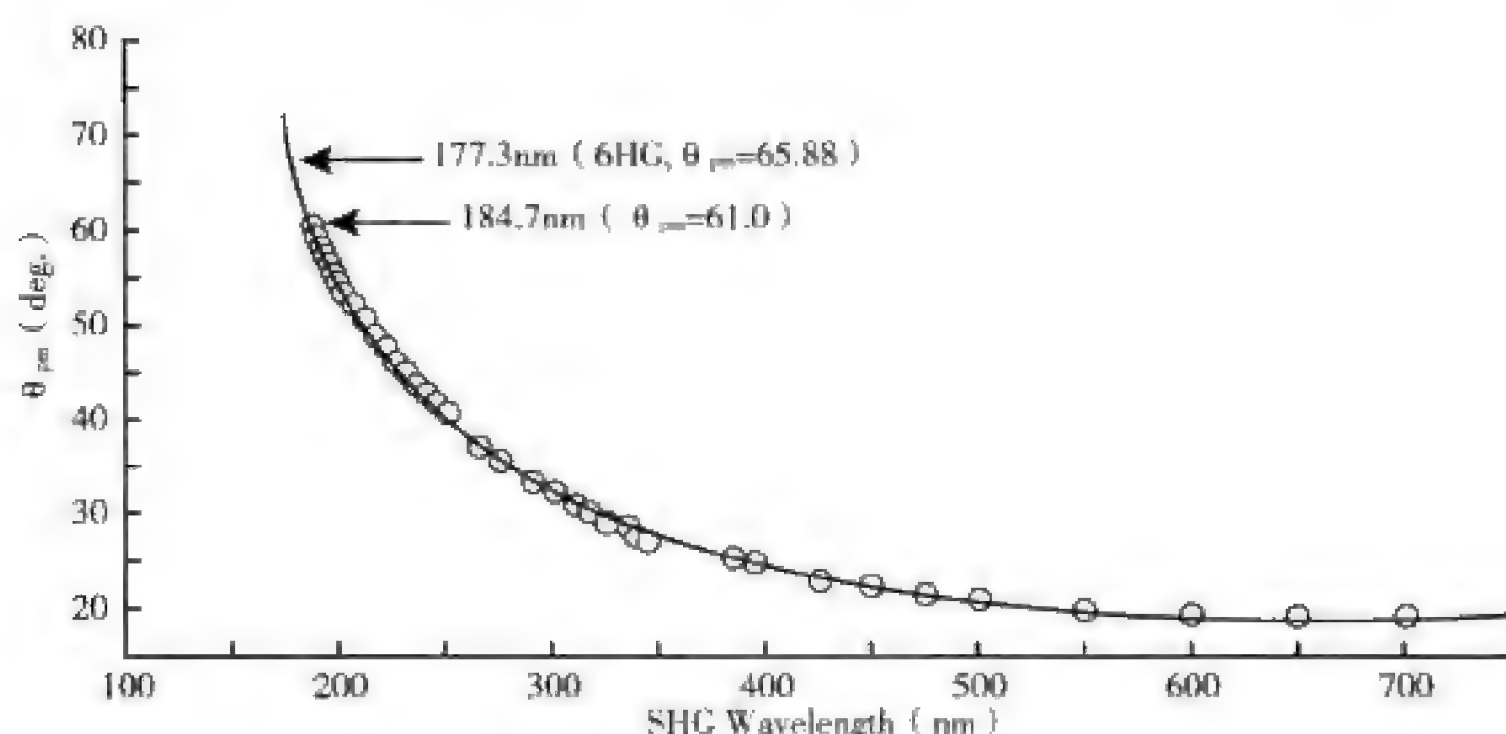


图 1　KBBF 晶体实现倍频 184.7nm 输出

从 KBBF 结构来看，晶体具有非常明显的层状特性，加之所用的原料氧化铍有很强的毒性，因此，KBBF 的晶体生长有很大的难度，自 1992 年首次报道后长期未取得进展，激光界著名期刊 *Laser Focus World* [9] 称：深紫外 200nm 这堵“墙”等待中国 KBBF 晶体突破。课题组采用湿法合成氟硼铍酸盐单相多晶粉末用于晶体生长，有效减轻有毒氧化铍污染；选择 KF 和 B_2O_3 为助熔剂，设计封闭式铂金坩埚和特定炉型，控制 KF 的挥发，提高了稳定性，晶体生长取得重大进展，使得 KBBF 的实用成为可能。目前，课题组在四元相图错综复杂的相关系中确定了 KBBF 最佳结晶相区，提出了“局域自发成核熔盐生长”专有技术，用温度震荡法等工艺有效地控制单晶成核数量，配以合适的降温程序，生长了可供实用的优质 KBBF 晶体（图 2），最大厚度达 3.7mm [10-12]；KBBF 晶体损伤阈值非常高，在 1064nm，10.5ns，1Hz 条件下达到 $35J/cm^2$，是目前已知的抗光损伤阈值最高的非线性光学晶体。

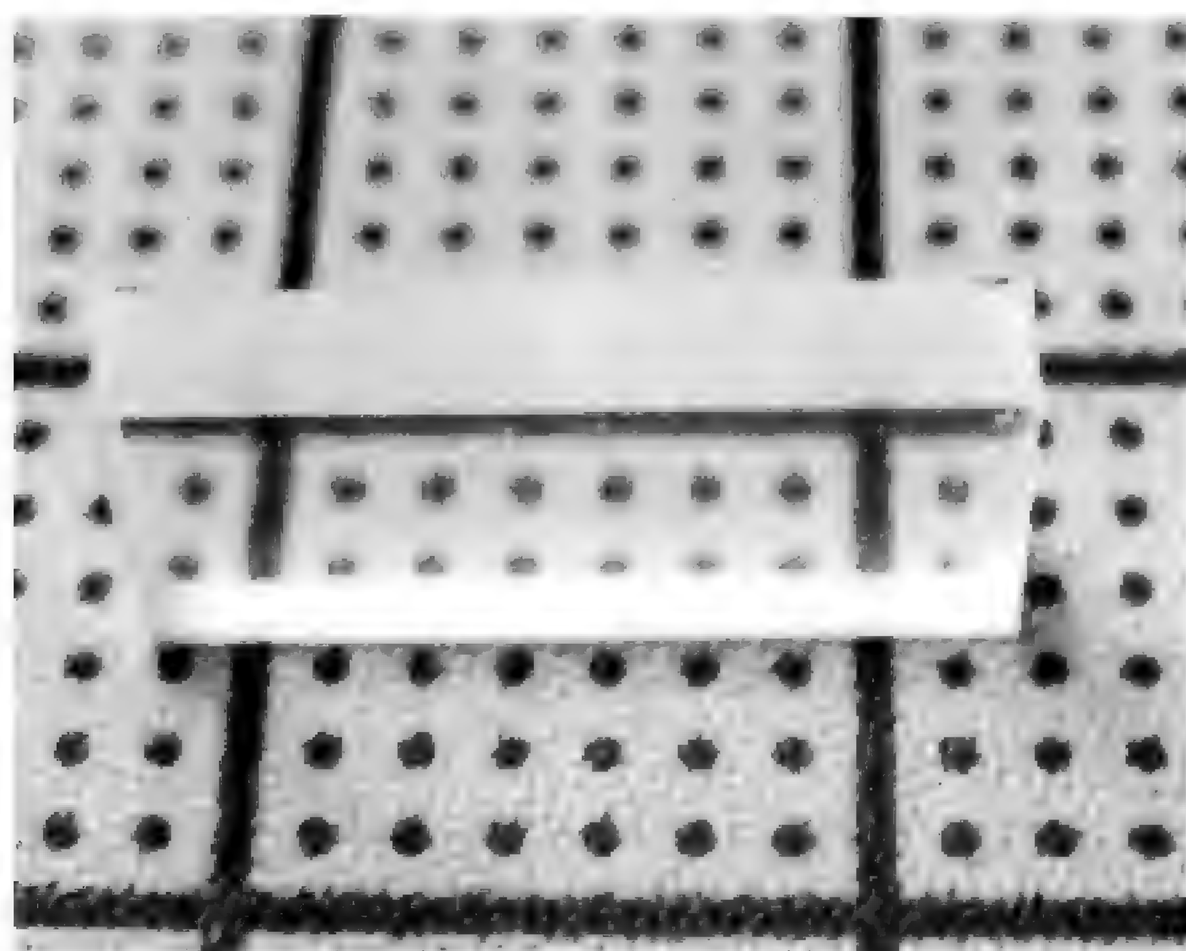


图 2　优质 KBBF 晶体（已加工，用于制作棱镜器件）

由于KBBF严重的层状习性，晶体无法按相位匹配要求进行斜切割制备倍频器件。课题组发明了光胶棱镜耦合技术[13]，使用折射率和KBBF相近且能透过深紫外光的光学材料（如紫外熔融石英或CaF_2晶体）做成两个直角（其中一个角为相位匹配角θ_{PM}）棱镜夹持KBBF（图3），接触表面经过精密抛光，再通过光胶将三者紧密结合制成棱镜。基波光从前棱镜垂直入射后经界面进入KBBF晶体，实现相位匹配产生倍频光输出；后棱镜将基波光和倍频光分开。在此基础上于2003年首次实现ps脉宽80MHz的Nd：YVO_4激光六倍频177.3nm谐波光的有效功率输出；首次实现ns脉宽Nd：YAG激光的6倍频，获得4mW稳定功率输出，并实现了fs Ti：Sapphier可调谐激光四倍频谐波光输出，其可调谐谐波光的输出波长范围（采用单个器件）达到170 ~ 232nm，为目前深紫外全固态激光器的最宽调谐范围；研制了177.3nm固定波长和170 ~ 230nm宽调谐波长两个系列共8种实用化、精密化深紫外全固态激光源，输出功率的长期稳定性满足深紫外科学装置的实用需求，成功应用于国际首创的9种深紫外先进科学装备。2009年2月19日出版的*Nature*刊出通讯记者David Cyranoski题为“中国的晶体秘藏（*China's crystal cache*）”的特写评述论文[14]；“中国实验室是一种有价值晶体的唯一来源（A Chinese laboratory is the only source of a valuable crystal）”，“目前唯有中国能够研制此种晶体（The Chinese physicist who runs the only laboratory that knows how to make the crystals）”，“它确实可以使得该领域向前发展（ It would really move the field forward）”，“其他国家的晶体生长者目前看来还无法缩小与中国的差距（Crystal growers in other countries are unlikely to be able to fill the gap）”。

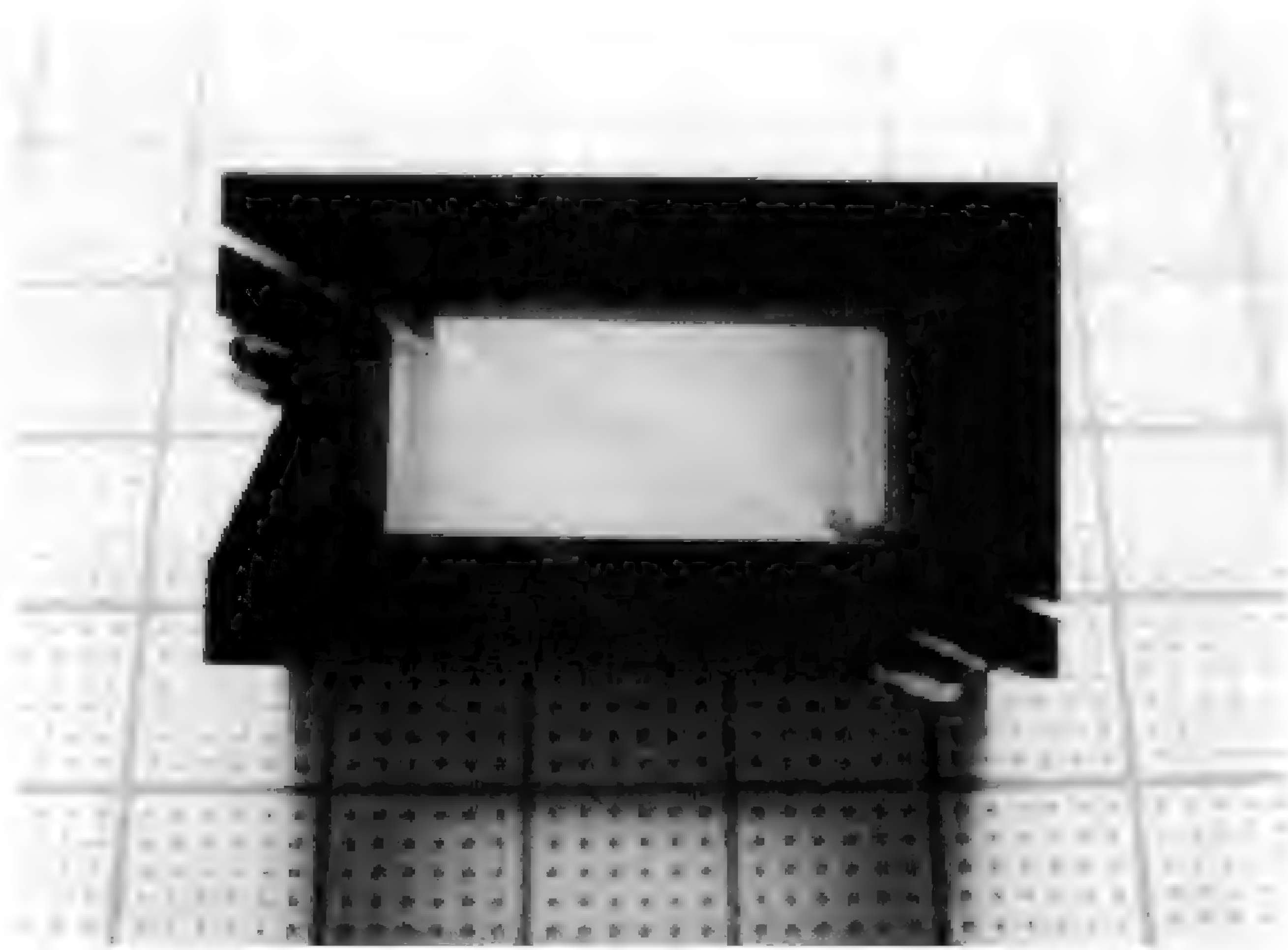


图3 KBBF晶体光胶棱镜耦合器件

（二）超分子中红外NLO晶态材料的探索

探索新型中远红外非线性光学材料是非线性光学研究中的一个重要的前沿和热点方向，希望获得的晶体具有大的红外非线性系数和抗激光损伤阈值。

传统的中远红外非线性光学材料主要是金属磷属化合物和金属硫属化合物等半导体单晶，

带隙窄，所以激光损伤阈值较低，强激光照射易于产生热效应和电子雪崩效应而导致激光晶体损伤。郭国聪、叶宁等[15, 16]探索了新型中红外波段非线性光学晶体材料的设计制备、性能测试、结构—性能关系和晶体生长，目标是克服当前中红外波段非线性光学晶体材料激光损伤阈值低、难以满足较强激光应用要求这一关键不足之处，要求所获晶体具有优良的综合性能，包括较大非线性光学效应和合适的中红外波段透光范围。对此，他们从宽带隙无机晶体材料中探索新型中红外非线性光学晶体材料，选择含有强电负性原子（如卤素、氧原子）构成的无机化合物（主要是卤化物和氧化物）为首选目标。这些化合物大多是绝缘体，带隙宽，有较高的激光损伤阈值；但是，绝缘体中原子外层电子被原子核所束缚，较难极化，往往非线性光学效应降低。对此，在分子设计与结构选型中，选择结构具有较大畸变的阴离子基团或以含有孤对电子的重金属中心元素构筑阳离子基团，同时其极化方向尽可能沿着同一方向排列，这样不仅形成了非心结构，同时会产生大的叠加效应，从而增强晶体材料的宏观非线性光学效应。

长期以来，在非线性光学材料探索中往往以提高阴离子基团的非线性极化率为主要设计思路，如“阴离子基团理论”。郭国聪等提出以同时提高复杂阳离子基团和复杂阴离子基团的非线性极化率为结构设计的创新思路[15]，采用超分子化学和晶体工程的策略可控组装复杂阴、阳离子基团，促使复杂阴、阳离子基团的非线性极化率采取正向平行排列方式，以获得最佳非线性光学性能。在他们所选择的含有强电负性原子构成的无机化合物中，以在中远红外区没有吸收的金属—磷属键和金属—卤族键共同构筑可在中远红外区透过、无心结构的金属磷卤无机超分子化合物（Hg_6P_3）（In_2Cl_9）和（Hg_8As_4）（Bi_3Cl_{13}），其结构由极化率较大的复杂阴、阳离子基团通过弱的超分子相互作用力所构成（图 4）。粉

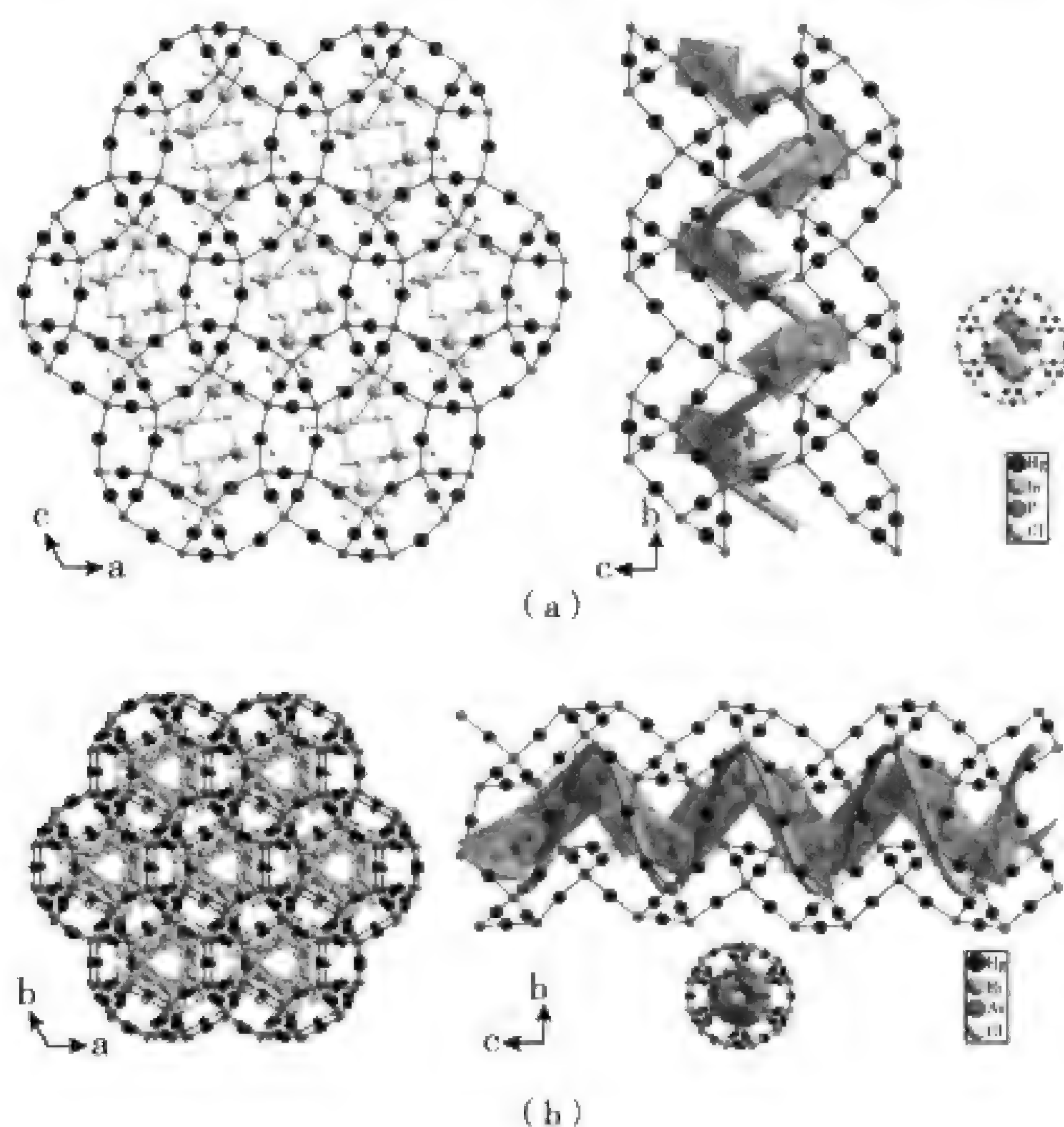


图 4 （Hg_6P_3）（In_2Cl_9）（a）和（Hg_8As_4）（Bi_3Cl_{13}）（b）三维结构示意图

末法测试表明它们的二阶非线性光学系数约为典型的 $AgGaS_2$ 的 0.5 倍和 1.2 倍，且在 2.1μm 下可以相位匹配（图 5）。对这两种化合物非线性系数等的理论计算表明，在结构中复杂阴、阳离子基团都对晶体整体的非线性效应较大的贡献。这些结果表明无机超分子化合物是一种潜在中远红外非线性光学材料，为红外非线性光学晶体的探索提供了新的思路。

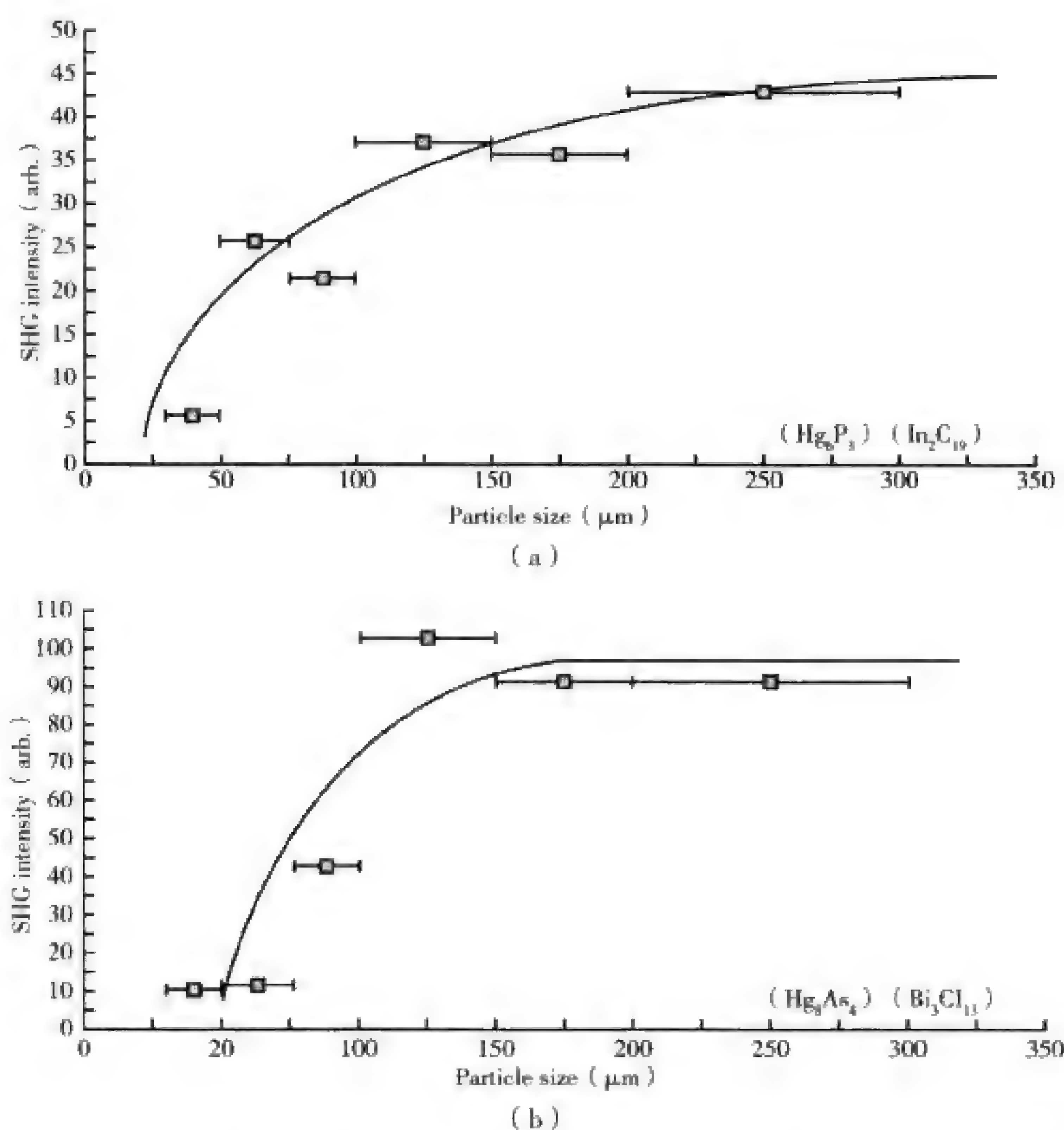


图 5 （Hg_6P_3）（In_2Cl_9）（a）和（Hg_8As_4）（Bi_3Cl_{13}）（b）的相位匹配图

（三）新型中远红外 NLO 晶态材料的探索

1. 传统硫属中红外 NLO 晶态材料的探索

根据以上提出的思路，郭国聪、叶宁等[17-22]在分析归纳总结典型的Ⅱ-Ⅳ-Ⅴ、Ⅰ-Ⅲ-Ⅵ半导体型 NLO 材料的基础上，发现以Ⅳ-Ⅴ、Ⅲ-Ⅵ族原子形成的配位四面体及其聚集体是主要的 NLO 功能基元，如：$AgGaS_2$ 中的 GaS_4 四面体、$LiInS_2$ 中的 InS_4 四面体和 $ZnGeP_2$ 中的 GeP_4 四面体。因此，在功能基元的结构设计中，可以选择主族元素和硫属元素形成的配位四面体，如 GaS_4、GeS_4、$GaSe_4$ 等。四面体通过共顶点或共边而形成无限的三维扩展结构，以获得高的非线性光学效应。引入第三种金属元素（碱金属、碱土金属和稀土元

素等），以诱导四面体配位构型畸变，制备具有无心结构的金属硫属化合物晶态材料。同时通过调控元素电负性的方法，增大材料中化学键的离子性，以提高材料的带隙，达到提高材料的激光损伤阈值的目的。

通过合成实验尝试，探索出两个具有实际应用前景的中红外NLO晶态材料：$BaGa_2GeS_6$（BGGS），晶体结构如图6所示，和$BaGa_2GeS_6$（BGGSe）。BGGS和BGGSe具有大的非线性效应，分别是$AgGaS_2$非线性效应的2.1倍和3.5倍（图7）；BGGS和BGGSe具有较宽的透过波段，如图8和图9所示。

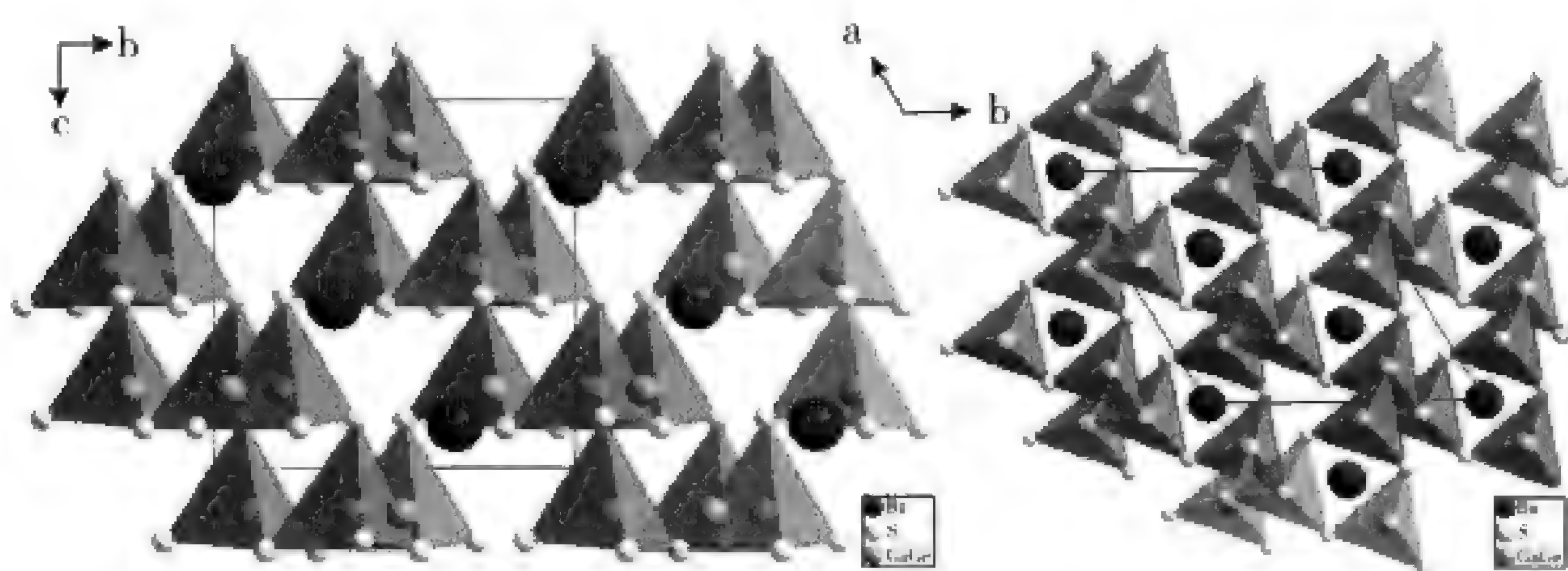


图6 BGGS 晶体结构示意图

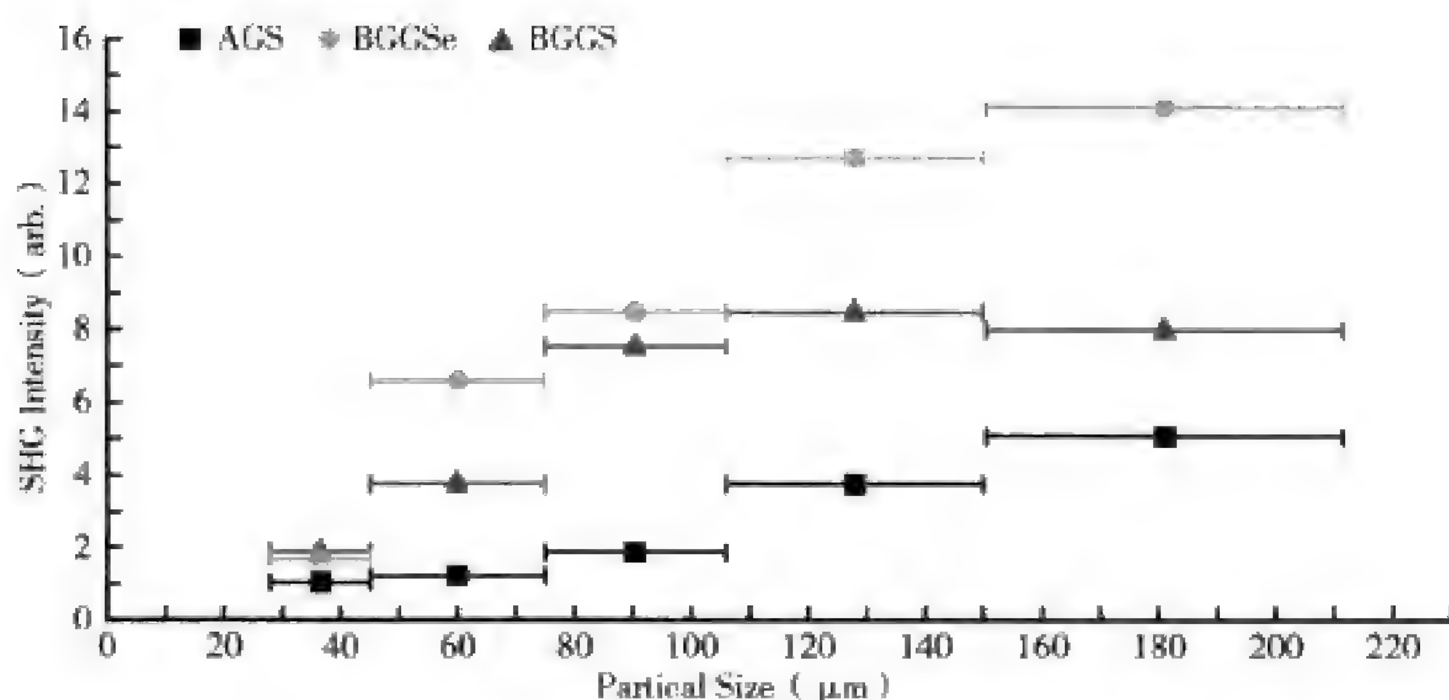


图7 BGGS、BGGSe 与 $AgGaS_2$ 晶体非线性效应对比图

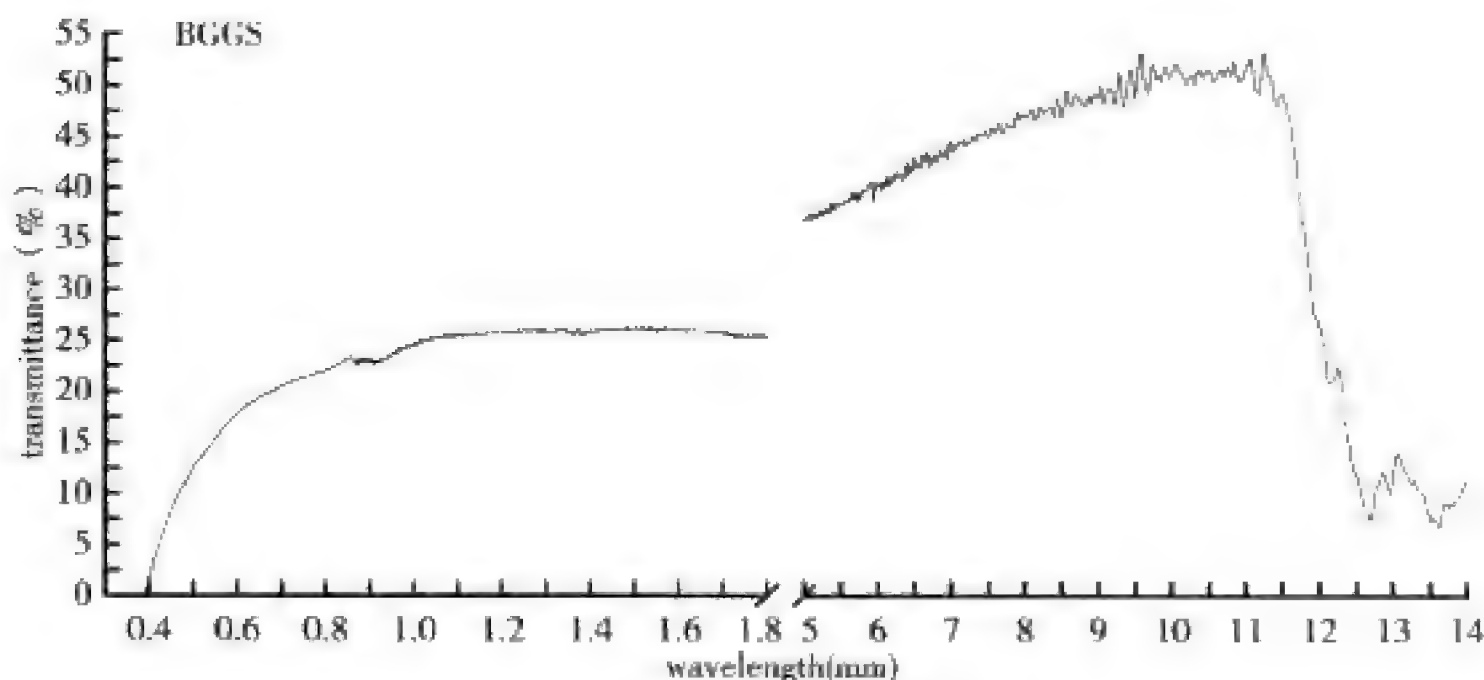


图8 BGGS 晶体的透过光谱

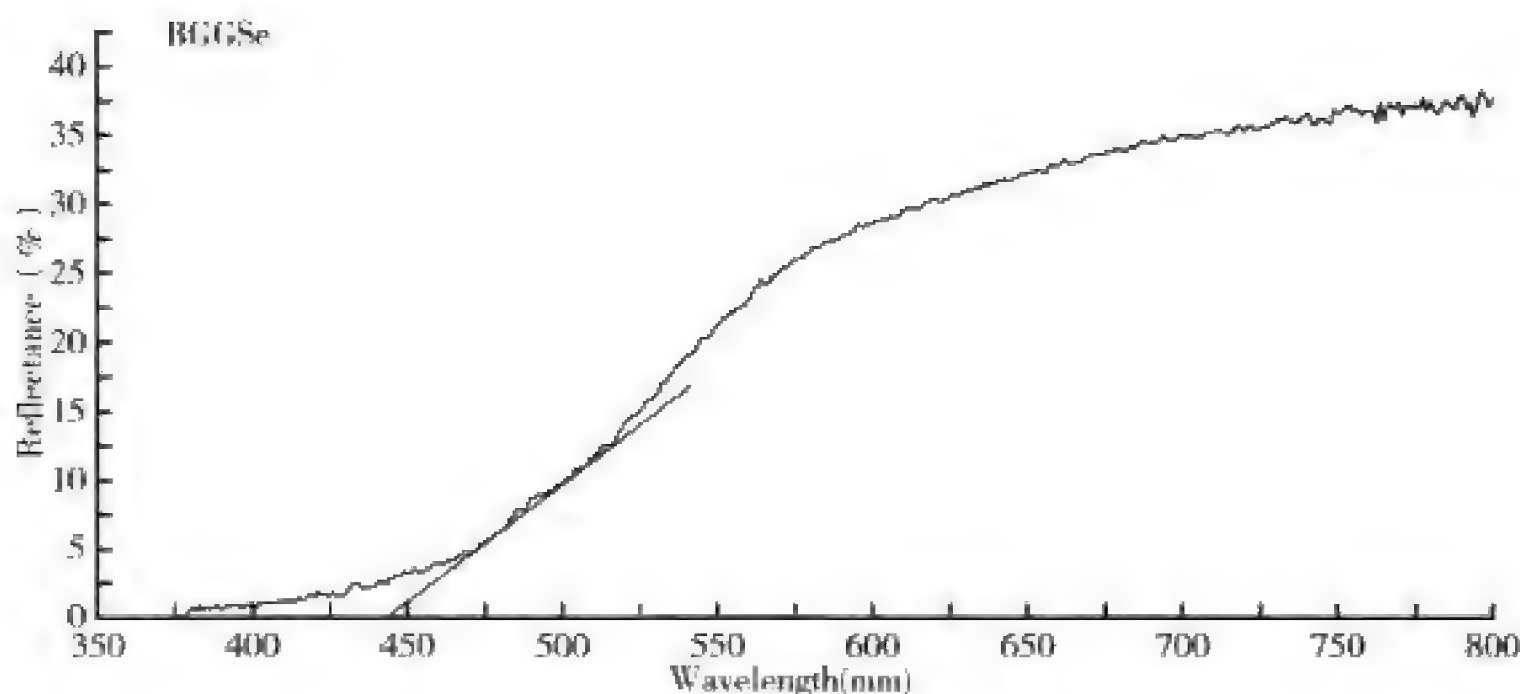


图 9　BGGSe 晶体的紫外漫反射光谱

BGGS 和 BGGSe 具有较大带隙，可能具有的抗激光损伤阈值。这是由于碱金属钡元素的引入，增大材料中化学键的离子性，提高了带隙。综合 BGGS 和 BGGSe 的各项性能，可以看出二者是具有在中红外波段可实际应用的晶态材料。

郭国聪组在提高化合物激光损伤阈值方面有较大进展，他们发现了单斜相和立方相 Ga_2S_3 的激光损伤阈值分别约为 AGS 的 30 倍和 100 倍，Dy_3GaS_6 和 Y_3GaS_6 的激光损伤阈值约为 AGS 的 14 倍和 18 倍，并且通过理论计算，发现了化合物的晶格能密度和激光损伤阈值的正相关关系，提出了通过计算化合物的晶格能密度来预测化合物激光损伤阈值大小的方法。

2. 高性能硫属化合物厘米级晶体的生长研究

高纯度 $BaGa_4S_7$ 原料的可控制备：采用双温区高温固相合成方法作为 BGS 多晶料合成的主要制备技术，加大高纯度化学计量比 BGS 粉末原料的合成量。掌握了 10g 高纯度 BGS 的可控制备技术；解决了合成时硫蒸气压高、易炸管的技术难题，采用真空度可达到 10^{-4} Pa 的封装体系，有效降低了水蒸气压，提高了一次制备的成功率。

厘米级 BGS 晶体生长：优化和稳定 BGS 晶体的生长温度、温度梯度、下降速度等工艺参数，生长大尺寸 BGS 单晶。BGS 晶体熔体黏稠，晶体内部易出现包裹体及散射中心，降低生长速率，加大熔体强制对流，已可以成功地生长直径约为 13 mm 的完整 BGS 单晶（图 10）。

3. 新型中红外波段非线性光学晶体材料探索

武汉大学秦金贵等根据从宽带隙无机晶体材料中探索新型中红外非线性光学晶体材料的研究思路，设计和制备了一批新型含卤化合物和氧化物中红外非线性光学晶体材料，如 $CsGeCl_3$[23]，$CsCdBr_3$[24]，$HgBr_2$[25]，$NaSb_3F_{10}$[26]，$Cs_2HgI_2Cl_2$[27] 等。这些化合物均具有较大非线性光学效应，大多能实现相位匹配；其带隙较宽、属于绝缘体，预期会有较大激光损伤阈值，且在中红外波段有一定的透光范围。并生长了几种具有较好综合性能的大尺寸中红外非线性光学单晶。

$NaSb_3F_{10}$ 晶体：$NaSb_3F_{10}$ 晶体的粉末倍频效应为 3.2 倍 KDP，可实现相位匹配，中红外透过范围为 0.25 ~ 7.8μm（在大气透过的两个红外窗口即 1 ~ 3μm 和 3 ~ 5μm 可用），

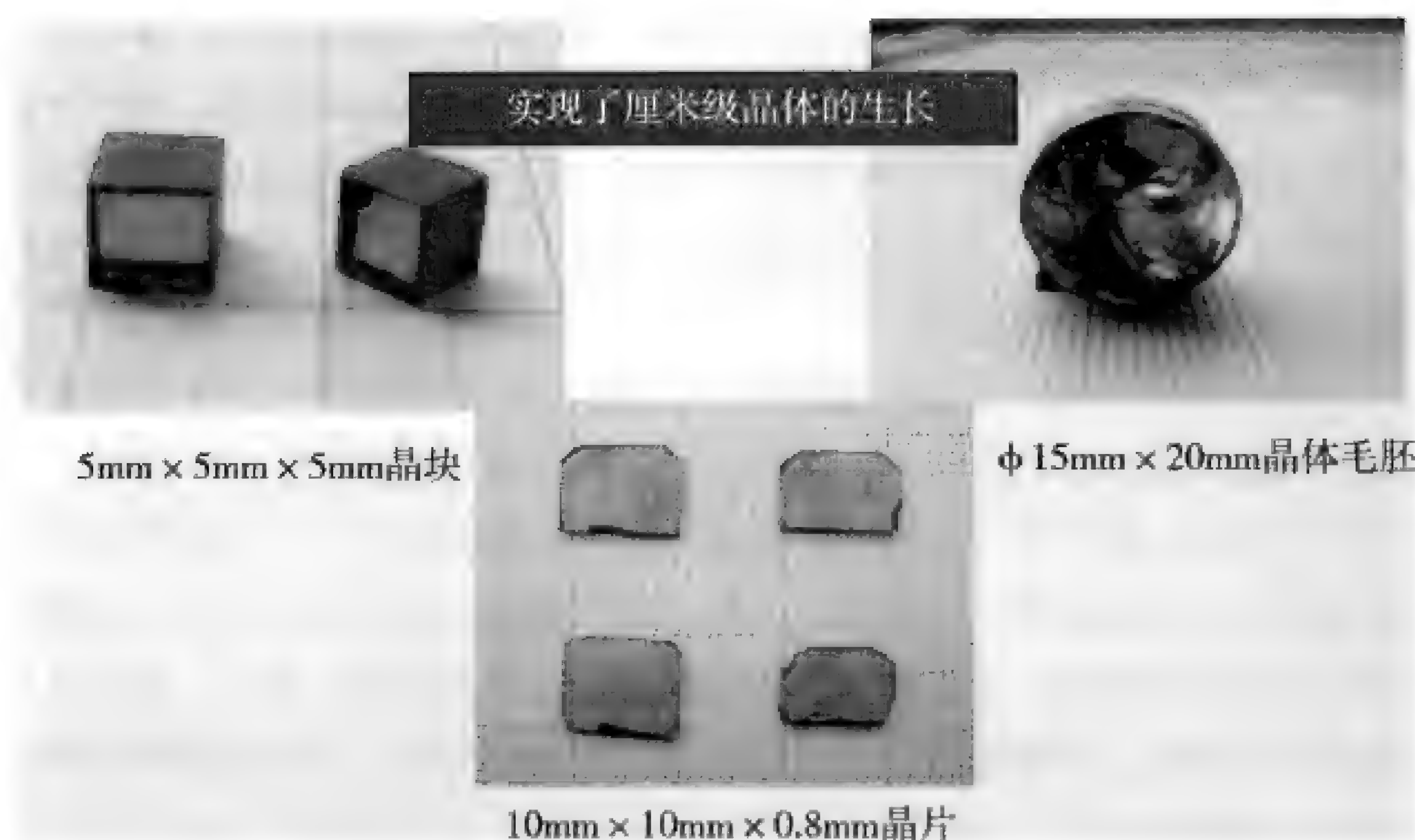


图 10　BGS 厘米级单晶（福建物质结构研究所）

热稳定性较高，在 200℃不分解，其激光损伤阈值为 1.3 GW/cm^2（1064nm 激光），比目前报道的具有较高激光损伤阈值的 $LiInS_2$（其激光损伤阈值为 0.1 GW/cm^2，1064nm 激光）高 10 倍左右。正在用溶液法生长大单晶。

$HgBr_2$ 晶体：$HgBr_2$ 晶体的粉末倍频效应为 11 倍 KDP（与 KTP 相当，1064nm），可实现相位匹配，中红外透过范围为 0.4 ~ 20μm（在大气透过的三个红外窗口即 1 ~ 3μm 和 3 ~ 5μm，8 ~ 13μm 均可用），热稳定性较高，在 110℃不分解，环境稳定性好，其激光损伤阈值为 0.3 GW/cm^2（1064nm 激光），比目前报道的具有较高激光损伤阈值的 $LiInS_2$（其激光损伤阈值为 0.1 GW/cm^2，1064nm 激光）高 3 倍左右。正在用溶液法生长大单晶。

基于国际上使用的中红外波段非线性光学晶体材料激光损伤阈值低（难满足较强激光应用要求）的现状，秦金贵课题组从 20 世纪 90 年代中期开始就率先在国内外开展了从绝缘体入手探索红外波段非线性光学晶体新材料的研究，到目前为止已经设计合成了近 10 个在红外波段有潜在应用前景的新材料，并同国内外多家科研院所（如中科院理化技术研究所、英国牛津大学、美国休斯敦大学等）开展了合作研究，取得较大进展。

（四）磷化锗锌中远红外非线性光学晶体研究进展

磷化锗锌晶体（$ZnGeP_2$，简称 ZGP）是黄铜矿类中远红外非线性光学晶体中综合性能最好者，也是目前实用中产生 3 ~ 5μm 激光输出最好材料，可以实现中远红外激光器的全固态化、小型化和高功率输出，在军事和民用领域具有非常重要和迫切的应用需求，如激光定向干扰和对抗、激光雷达、夜视仪、医疗器械、红外光谱等。ZGP 晶体性能优异：非线性系数高（75pm/V），是 KDP（KH_2PO_4）晶体的 160 倍；透光波段宽（0.78 ~ 12μm），泵浦源选择范围广；损伤阈值高（对于 2.79μm 泵浦光、泵浦脉宽 150ps，光损伤阈值达

到 30GW/cm²)；热导率高（0.35W/cm）和机械加工性能好（980kg/mm²）等优点。其基本工作原理是：通过光参量振荡、光参量放大、二次谐波、四次谐波等技术，产生 3 ~ 5μm 和 8 ~ 12μm 中远红外激光输出。在所有产生 3 ~ 5μm 激光输出的晶体，如 $AgGaSe_2$、$AgGaS_2$、$KTiOPO_4$（KTP）中，唯有 ZGP 晶体激光输出功率能达到 10W 以上，这对于激光功率要求高的领域，具有重要意义。

但是，长期以来，获得大尺寸、高质量的 ZGP 单晶非常困难。首先，近化学计量比的高纯 ZGP 多晶原料合成难度大。合成过程由于各组元间反应温度高（850℃以上），红磷在 520℃产生 10atm 蒸气压，而且随着温度的进一步升高蒸气压呈急剧增加趋势，控温不当极易造成反应安瓿的爆炸；合成的三元化合物在熔融状态下分解压高，分解出的二元磷化物挥发而出现富锗现象，以致难于获得高纯单相的多晶原料。而且，生长大尺寸的晶体存在包晶和开裂难题，热膨胀各向异性大和热导率低的原因，导致温场的轻微波动就产生晶体开裂或大量缺陷生成，并易出现包晶现象。因此，ZGP 晶体的生长工艺对生长设备的控温精度和保温性提出了特别高要求，生长高光学均匀性、低缺陷密度、大尺寸的 ZGP 单晶体可控生长难度很大。加之，ZGP 晶体在 2μm 处存在本征点缺陷，该波段为泵浦源波长波段，降低泵浦波段的透过率和激光输出功率。该技术难题需通过高纯多晶原料的合成、晶体生长技术的改进与提高、晶体后处理研究，使得晶体在近红外区吸收明显降低，如2.0μm的吸收系数降低至$0.05cm^{-1}$以下，才能满足2.0μm泵浦输出10W以上的中红外激光。

由于生长难度大，国际上主要有美国 BAES 公司和俄罗斯科学院西伯利亚分院大气与生态系统监测研究院两家机构掌握 ZGP 晶体生长和元件制作技术。因该晶体在国防与军事领域中的重要应用，美国对我国采取禁运和技术封锁政策。本项目取得突破以前，我国全部从俄罗斯进口 ZGP 晶体，质量、周期、价格完全受制于人，成为制约我国新一代战略武器红外干扰对抗系统装备的瓶颈技术。

ZGP 晶体价格昂贵，国际市场上 ZGP 多晶料价格为 22000 ~ 25000€/kg，单晶元件价格为 15000 ~ 20000€/cm^3。

哈尔滨工业大学杨春晖课题组针对 ZGP 晶体的可控生长以及性能研究，取得以下重要进展：采用 ZGP 多晶水平双温区合成的方法和装置，解决了合成过程易出现“富锗”偏离化学计量比的技术难题，实现了高纯单相 ZGP 多晶批量合成，单次合成量达到 500g。采用 ZGP 晶体的坩埚下降生长技术，通过微凸固液界面温场设计，有效降低了晶体缺陷密度，解决了大尺寸晶体易开裂的难题，生长出尺寸达到 φ50mm × 140mm 晶体，为国际最大尺寸（图 11）。建立了从多晶合成、单晶生长到元件制作的全流程工艺和生产平台，实现了产业化，形成了年产数千块 ZGP 晶体元件（图 12）的生产能力，适于各种波段位相匹配和 OPO 器件需求（表 1）。研究成果受到用户和国内外同行的高度认可与评价，填补了国内空白，实现关键装备核心元件国产化，解决了急需。全面降低了晶体在近红外区的吸收系数，中间部位晶体 2μm 处吸收系数降低至 $0.01cm^{-1}$，3 ~ 5μm 中红外激光输出最大功率达到 30W，光—光转换效率达到 56%，完全满足 3 ~ 5μm 红外激光实用要求。ZGP 晶体和元件到达的各项主要技术指标见表 2。

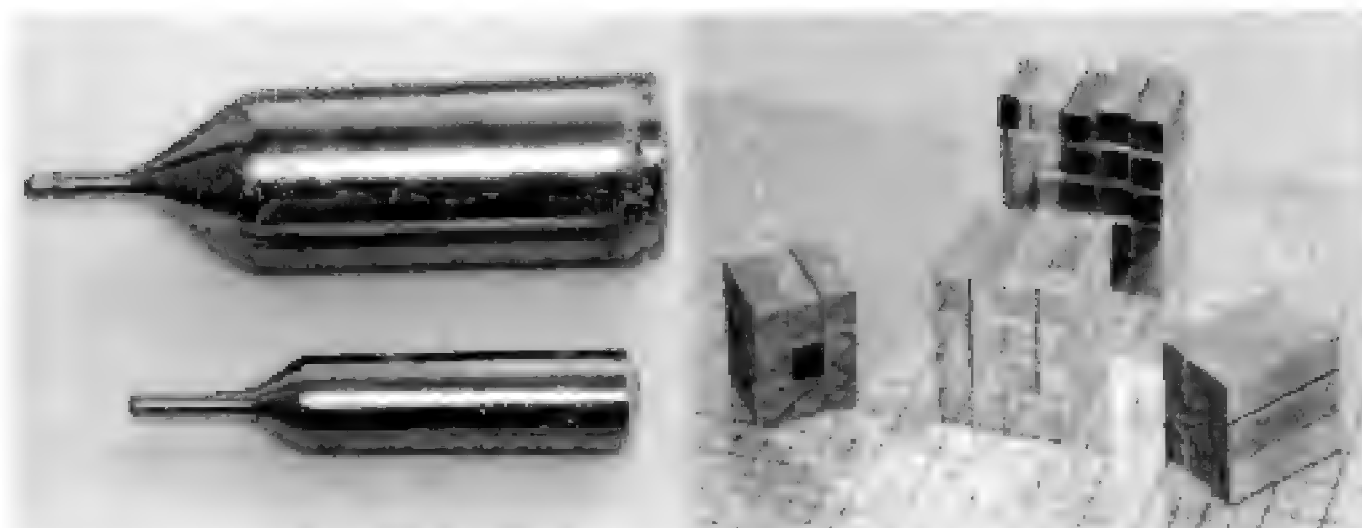


图 11　ZGP 晶体

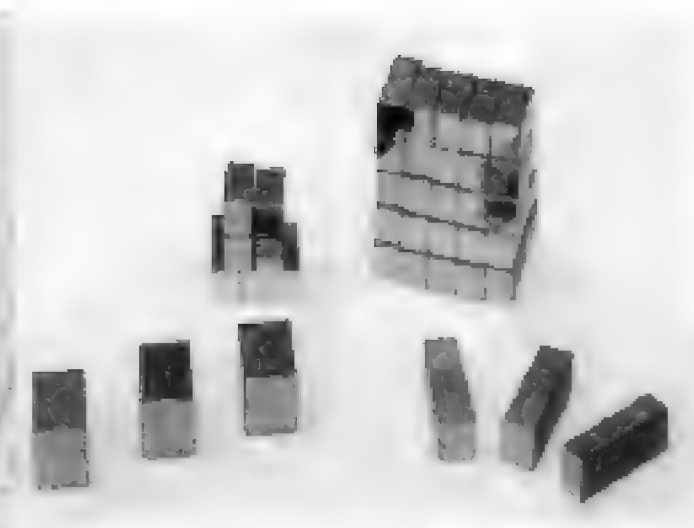


图 12　ZGP 晶体器件

表 1　各种 ZGP 器件匹配类型和波长

晶体元件	泵浦波长（μm）	切割角度
Ⅰ类 ZGP	1.99	θ=57.5°，ψ=0° 或 90°
Ⅰ类 ZGP	2.05	θ=55°，ψ=0° 或 90°
Ⅰ类 ZGP	2.09	θ=51.5°，ψ=0° 或 90°
Ⅰ类 ZGP	2.10	θ=53.5°，ψ=0° 或 90°
Ⅰ类 ZGP	2.58	θ=48°，ψ=0° 或 90°
Ⅱ类 ZGP	2.09	θ=90°，ψ=45°
Ⅱ类 ZGP	2.09	θ=63.5°，ψ=45°

表 2　ZGP 晶体和元件的技术指标

指标名称	实测技术指标	
ZGP 晶体指标	多晶单次合成量	477g
	晶体最大尺寸	φ50mm×140mm
	2.05μm o 光吸收系数	0.01cm^{-1}
	2.05μm e 光吸收系数	<0.03cm^{-1}
ZGP-OPO 器件指标	器件尺寸	6mm×6mm×（16～24）mm
	通光面粗糙度	<1nm
	通光面平行度	<45"
	通光面垂直度	<2'
	通光面平整度	<0.045λ，λ=632.8nm
	AR 膜 $R_{1.99\sim2.09\mu m}$	≤1%
	AR 膜 $R_{3.5\sim4.8\mu m}$	≤1.5%
	OPO 光损伤阈值	2.5±0.3J/cm^2

续表

指标名称	实测技术指标	
ZGP-OPO 激光技术指标	泵浦输出波段	3 ~ 5μm
	2.05 μm 泵浦最大输出功率	21W
	2.05 μm 泵浦转换效率	53.4%
	2.09 μm 泵浦最大输出功率	30W
	2.09 μm 泵浦转换效率	56%

（五）碳酸盐紫外非线性光学晶体

紫外倍频材料目前以硼酸盐为主，特别是具有 BO_3 三角形基团的硼酸盐具有大的倍频系数、合适的双折射率和宽的紫外截止边等特性，拓展平面三角形基团研究对探索新型紫外无机非线性光学晶体材料具有重要的意义。但是在无机化合物中具有平面共轭电子结构的单元很少。除硼酸盐之外，较常见的还有碳酸盐和硝酸盐，由于硝酸盐多易溶于水，叶宁等[28]以具有平面三角形结构的碳酸盐为研究对象，通过精确控制晶格中碱金属和碱土金属阳离子的相对大小，实现 CO_3 结构基团共面平行排列，获得一系列非线性光学效应为 1 ~ 4 倍 KDP 的系列碳酸盐晶体 $ABCO_3F$（A = K，Rb，Cs，B = Ca，Sr，Ba）。与硼酸盐类似，这类以 CO_3 基团平行排列为结构特点的碳酸盐具有短的紫外吸收边、大的双折射率、大的非线性光学系数、可实现紫外区（266nm 四倍频）相位匹配，具有高的激光损伤阈值（如方解石晶体达 $1GW/cm^2$），是一类优秀的紫外非线性光学晶体材料。

该类碳酸盐是同时含有碱金属和碱土金属的复盐，通过不同半径阳离子的组合，控制阳离子配位数以影响阳离子周围 CO_3 基团与阳离子的相对位置，我们巧妙地实现了调控 CO_3 基团排列的结构设计。该系列碳酸盐以碱金属与碱土金属半径之比分为三组（表 3），即 CO_3 基团非平行排列且取向一致度为 0.45 的 $Cs_3Ba_4(CO_3)_3F_5$（图 13c，13d）；CO_3 基团平行排列且取向一致度为 1 的 $KSrCO_3F$、$RbSrCO_3F$、$KCaCO_3F$（图 13b）；和 CO_3 基团平行排列且取向一致度为 0.33 的 $RbCaCO_3F$、$CsCaCO_3F$（图 13a）。因此要获得大非线性光学系数和大双折射率的晶体材料就必须依照以上规律设计合适的阳离子半径比，从而获得平行排列且取向一致的 CO_3 基团排列模式。

表 3　碳酸盐晶体结构与非线性光学性能之间的关系

晶　体	阳离子半径比（A^+/B^{2+}）	非线性系数（Vis，×KDP）	非线性系数（UV，×BBO）	空间几何因子（g）	$[CO_3]$ 基团密度（n/V）（$Å^{-3}$）
$Cs_3Ba_4(CO_3)_3F_5$	1.157	1.20	0.33	0.45	0.00686
$KSrCO_3F$	1.207	3.33	0.72	1	0.00889
$RbSrCO_3F$	1.264	3.33	0.65	1	0.00858
$KCaCO_3F$	1.341	3.61	0.74	1	0.00998
$RbCaCO_3F$	1.525	1.11	0.24	0.33	0.00921
$CsCaCO_3F$	1.658	1.11	0.22	0.33	0.00882

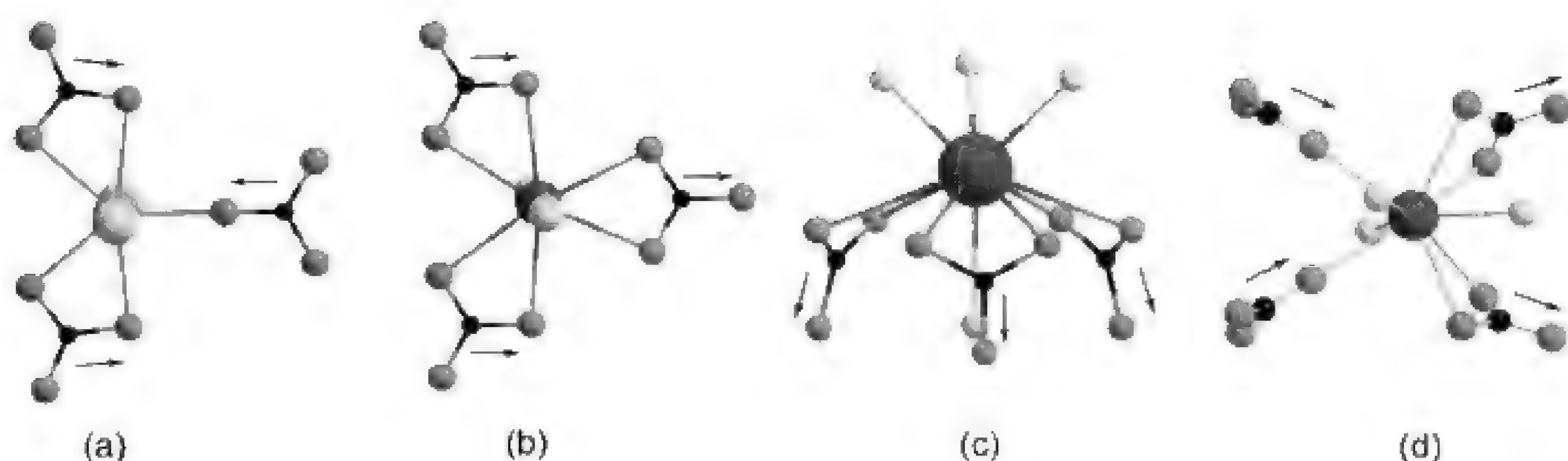


图 13　CO_3 基团的不同排列方式

由于碳酸盐在高温下易分解，常规方法获得碳酸盐大单晶长期以来是一个未解决的难题。我们采用碱土金属碳酸盐与碱金属氟化物形成低熔点复盐的思路，成功地实现在碳酸盐分解温度以下的单晶生长。

（六）新型硼酸盐非线性光学晶体的研制

借鉴结构理想的碳酸盐，用（BO_3）$^{3-}$ 取代（CO_3）$^{2-}$，通过阳离子取代或置换，设计制备新型硼酸盐非线性光学晶体。新硼酸盐晶体将继承碳酸盐阴离子基团的结构特点，通过阳离子配位环境的变化及其与（BO_3）$^{3-}$ 阴离子基团的相互协同作用，实现（BO_3）$^{3-}$ 基团的结构优化，达到增强晶体宏观非线性光学性能的目的。

1. 硼酸钠镧系列晶体

选择以碳酸钠钙矿（Shortite）$-Na_2Ca_2$（CO_3）为结构原型，用（BO_3）$^{3-}$ 取代（CO_3）$^{2-}$，RE^{3+} 取代 Ca^{2+}，发现了非线性光学晶体 Na_3La_2（BO_3）$_3$，并在 $Na_2O-La_2O_3-B_2O_3$ 体系中发现了一种新型硼酸盐非线性光学晶体 $Na_3La_9O_3$（BO_3）$_8$。Na_3La_2（BO_3）$_3$ 属正交晶系，空间群 *Amm*2 与 Na_2Ca_2（CO_3）$_3$ 具有相同的结构。结构中所有 BO_3 基团是相互独立的，B（1）O_3 基团方向一致，且均平行于（100）面分布；B（2）O_3 基团分别以与（010）面 153.5° 和 26.5° 的夹角，沿 Y 轴方向交替排列。该晶体物化性能优良，不潮解，紫外截止边 213nm，具有较大非线性光学系数 d_{31}=（3.73 ± 0.17）d_{36}（KDP）=（1.45 ± 0.07）pm/V，d_{32} =（1.71 ± 0.11）d_{36}（KDP）=（0.67 ± 0.04）pm/V，d_{33}= –（2.73 ± 0.14）d_{36}（KDP）=–（1.06 ± 0.05）pm/V。可以实现 1064nm 二倍频相位匹配，在 θ=77.0°，ϕ =212.1° 时，I 类相位匹配的有效非线性系数达到最大 d_{eff} =1.44 pm/V，约为 LBO 晶体有效非线性系数的 1.5 倍（LBO 晶体 1064nm 二倍频 d_{eff}=0.96 pm/V）[29, 30]。$Na_3La_9O_3$（BO_3）$_8$（NLOB）属六方晶系空间群：$P\bar{6}2m$，以 BO_3 基团为基本结构单元，结构中 BO_3 三角形平面完全平行于（001）面。该晶体紫外截止边 220 nm，d_{22}=2.31 pm/V，约 6 倍 d_{36}（KDP），双折射适中（$\Delta n \approx 0.085$），物化性能优良，不潮解。目前，在 NLOB 晶体中已实现了 1064nm（pulse width：25 ps，repetition：10 Hz）的 SHG 532 nm 绿光输出，转换效率达到 58.3 %，同等实验条件下，高于 LBO 晶体的转换效

率。同时，获得了约 2 mW 的三倍频 355 nm 激光输出，相同条件下，LCB 和 LBO 的输出功率为 2.9 mW 和 3.4 mW [31-33]。

对 0.8 % ~ 10 % 不同 Nd^{3+} 离子掺杂浓度的 Nd：NLOB 进行了发射谱、激发谱以及荧光寿命的实验，发现掺杂浓度不能高于 2 %，而且泵浦光源最好采用 808nm 或 812 nm 泵浦。目前已采用 808 nm 泵浦源实现了 1072 基频光和 536 nm 自倍频激光输出 [34]。

研究表明，硼酸钠镧系列晶体均具有较强的非线性光学效应，其中 $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ 因具有优良的物化性能及非线性光学性能，作为三倍频晶体具有重要的应用价值，而掺稀土激活离子的 NLOB 晶体（RE：NLOB）是潜在的自倍频激光晶体。

2. 深紫外非线性光学晶体 $-BPO_4$

BPO_4（BPO）属四方晶系，$I\bar{4}$ 空间群，d_{36}（BPO）=0.76 ± 0.04 pm/V（约为两倍 KDP），紫外截止边 134nm，是目前具有最短截止边的非线性光学晶体。BPO 激光损伤阈值达到 10.3 GW/cm^2（1064nm，8ns）（同等条件下 LBO 为 11.2 GW/cm^2）。此外，BPO 晶体具有较高热导率（K_a=62.4 $W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$，$K_c$=51.5 $W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$）[35, 36]。

虽然 BPO 晶体双折射较小，难以实现相位匹配。但由于晶体具有优秀的紫外透过性能和较强的非线性光学效应，仍具有一定的研究价值，可通过掺杂改性，提高其双折射，实现相位匹配，以获得实际应用。此外，晶体具有大的热导率，远高于目前常用的 BBO、LBO 等硼酸盐晶体，这也使其具有进一步研究的价值。

三、结语

我国科学技术和国民经济发展、国防重大工程、武器装备信息化的发展应用离不开功能晶体材料与器件，随着我国科学和高技术产业发展对功能晶体的性能、尺寸等提出了更高的要求，迫切需要进一步开发、拓展、提升功能晶体与器件的技术水平和批量生产能力。

在非线性光学晶体及其应用方面，我国发展的从可见光到紫外非线性光学晶体已经可以基本满足国内外高技术发展的需求，初步形成了从基础研究到产业的完整体系。深紫外非线性光学晶体及其全固态激光器已成功用于系列深紫外科学仪器的研制，已初步形成新产品系列，可能获得在科学仪器及其相关产业的重大突破。红外和太赫兹非线性光学晶体的研究也有很大进展，一些晶体已可实用化和商品化。

今后，我们要进一步重视光电功能晶体和半导体产业的结合，为国民经济、国防建设和节能低碳服务，将我国在光电功能晶体研发的优势转化为产业优势。统一规划，择优支持、重点发展、形成规模，同时重视与功能晶体相关的基础产业，如晶体生长原料、设备、加工和镀膜产业的发展。建立重要功能晶体产品的标准、检测方法和验证设备，在国内建立若干有权威有资质的检测中心；加强功能晶体数据库的建设，并将我国国家标准与国际接轨而逐步提高在国际上的话语权。发展有我国特色，有自主知识产权的新功能晶

体、新晶体器件、晶体生长技术、新设备、检测新技术，并形成国际标注及体系，争取到使我国的光电功能晶体产业早日步入国际先进行列。

重视我国发现的深紫外非线性光学晶体 KBBF 等的实际应用，发展红外至太赫兹波段的非线性光学晶体，如 $ZnGeP_2$、$AgGaSe_2$ 和 Li_2InS 等先进中远红外非线性光学晶体与器件研发及产业化制造关键技术研究、开发和产业化；将我国在紫外深紫外非线性光学晶体的研发优势转换为产业优势，并使我国大尺寸优质非线性光学晶体，如三硼酸锂（LBO）和抗灰迹磷酸钛氧钾（GTR-KTP）磷酸二氢钾（KDP），磷酸二氘钾（DKDP）等晶体产业化居于国际领先水平，并关注电光晶体、复合功能晶体的开发和产业化。

参考文献

[1] Chen Chuangtian，Wu Yicheng, Li Rukang. The relationship between the structural type of anionic group and SHG effect in boron-oxygen compounds [J]. Chinese Phys. Lett., 1985,2(9)：389-392.

[2] Chen Chuangtian.The development of new NLO crystals in the borate series [J]. J. Cryst.Growth, 1990,99：790-798.

[3] Li Rukang.The Interpretation of UV Absorption of Borate Glasses and Crystals [J]. J. Non-Crystalline Solids, 1989,111：199-204.

[4] Batsanova L. R., Egorov V. A., Nikolaev A. V. Beryllium Fluoride-Borates [J]. Akad. Nauk SSSR, 1968,178 (6)：1317-1319.

[5] Solov' eva L. P., Bakakin V. V., Crystal Structure of a Synthetic Iron Beryllosilicate – $Fe_4BeSi_3O_9(F,OH)20$ [J]. Kristallografiya, 1970, 15：922-925.

[6] Baidina I. A., Bakakin V. V., Batsanova L. R., et al. X-ray structural study of borato-fluoroberyllates with the composition $MBe_2(BO_3)F_2$(M=Na,K,Rb,Cs) [J]. Zhurnal Strukturnoi Khimii., 1975,16 (6)：1050-1053.

[7] Chen Chuangtian. Nonlinear Optics, 92,Aug.17-21 1992, Lahaina, Maui, Hawaii USA.

[8] Chuangtian Chen, Zuyan Xu, Daoqun Deng, et al. The vacuum ultraviolet phase - matching characteristics of nonlinear optical $KBe_2BO_3F_2$ crystal [J]. Appl.Phys.Lett., 1996,68(21)：2930-2932.

[9] Laser Focus World,Vol. 1998,34：127.

[10] Dingyuan Tang, Younan Xia, Bochang Wu, Chuangtian Chen. Growth of a new UV nonlinear optical crystal：$KBe_2BO_3F_2$ [J]. J.Cryst. Growth, 2001,222：125-129.

[11] Jiyang Wang, Chenqian Zhang, Yaogang Liu, et al. Growth and optical properties of Nd：$LaVO_4$ monoclinic crystal [J]. J. Mater. Res., 2003,18(10)：2478-2481.

[12] Xiaoyang Wang, Xue Yan, Siyang Luo, Chuangtian Chen. Flux growth of large KBBF crystals by localized spontaneous nucleation [J]. J. Cryst. Growth, 2011,318：610-612.

[13] Chuangtian Chen, Junhua Lv, Guiling Wang, et al. Deep Ultraviolet Harmonic Generation with $KBe_2BO_3F_2$ Crystal [J]. Chin.Phys.Lett., 2001,18(8)：1081-1083.

[14] David Cyranoski. Materials Science：China's Crystal Cache [J]. Nature, 2009,457：953-955.

[15] Xiaoming Jiang, Mingjian Zhang, Huiyi Zeng, et al. Inorganic Supramolecular Compounds with 3-D Chiral Frameworks Show Potential as Both Mid-IR Second-Order Nonlinear Optical and Piezoelectric Materials [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011,133：3410-3418.

[16] Zou G H, Ye N, Huang L, Lin X S.Alkaline-Alkaline Earth Fluoride Carbonate Crystals ABCO (3)F (A = K, Rb, Cs; B = Ca, Sr, Ba) as Nonlinear Optical Materials [J]. J. Am. Chem. Soc., 2011,133：20001-20007.

[17] NingYe, Chaoyang Tu, Xifa Long, and Maochun Hong. Recent Advances in Crystal Growth in China: Laser, Nonlinear Optical, and Ferroelectric Crystals [J] . Crystal Growth & Design, 2010,10: 4672–4681.

[18] Wang S. C., Ye N.. $Na_2CsBe_6B_5O_{15}$: An Alkaline Beryllium Borate as a Deep-UV Nonlinear Optical Crystal [J] . J. Am. Chem. Soc., 2011,133: 11458.

[19] Shengping Guo, Guocong Guo, Mingsheng Wang, et al. A facile approach to hexanary chalcogenoborate featuring a 3-D chiral honeycomb-like open-framework constructed from rare-earth consolidating thiogallate-closo-dodecaborate [J] . Chem., Commun., 2009, 4366–4368.

[20] Shengping Guo, Guocong Guo, Mingsheng Wang, et al. A Series of New Infrared NLO Semiconductors, $ZnY_6Si_2S_{14}$, AlxDy3 (SiyAl1-y)S-7, and Al0.33Sm3SiS7 [J] . Inorg. Chem., 2009, 48: 7059–7065.

[21] Mingjian Zhang, Xiaoming Jiang, Liujiang Zhou, et al. Two phases of Ga_2S_3: promising infrared second-order nonlinear optical materials with very high laser induced damage thresholds [J] . J. Mater. Chem. C.. 2013, 1 (31): 4754–4760.

[22] Mingjian Zhang, Bingxuan Li, Binwen Liu, et al. Ln_3GaS_6 (Ln = Dy, Y): new infrared nonlinear optical materials with high laser induced damage thresholds [J] . Dalton Trans., 2013, 42: 14223–14229.

[23] Zhang B. J., Su N., Yang C., et al. A New NLO Material in IR Region: $CsGeCl_3$. in Electro-Optical and Second Harmonic Materials, Devices, and Application II [J] . C. Chen, Ed., Proceedings of SPIE, 1998, 3556, 1.

[24] Ren P., Qin J. G., Chen C. T.. A Novel Nonlinear Optical Crystal for IR Region: Noncentrosymmetrically Crystalline $CsCdBr_3$ and its Properties [J] . Inorg. Chem., 2003, 42, 8.

[25] Liu T., Qin J., Zhang G., et al. Mercury Bromide ($HgBr_2$) : A promising nonlinear optical material in IR region with a high laser damage threshold [J] . Appl. Phys. Lett., 2008, 93, 091102.

[26] Zhang G., Qin J., Liu T., et al. $NaSb_3F_{10}$: A new second-order nonlinear optical crystal to be used in the IR region with very high laser damage threshod [J] . Appl. Phys. Lett., 2009, 95, 261104.

[27] Zhang G., Li Y., Zeng H., et al. A New Mixed-halide, $Cs_2HgI_2Cl_2$: Molecular Engineering for New Nonlinear Optical Material in the IR Region[J] . J.Am. Chem.Soc., 2012, 134, 14818.

[28] Guohong Zou, Ning Ye, Ling Huang, Xinsong Lin. Alkaline-Alkaline Earth Fluoride Carbonate Crystals ABCO(3)F (A = K, Rb, Cs; B = Ca, Sr, Ba) as Nonlinear Optical Materials [J] . Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(49), 20001.

[29] Zhang Guochun, Li Yunge, Fu Peizhen, et al. Crystal Structure of Sodium Lanthanum Borate $Na_3La_2(BO_3)_3$ [J] . Journal of Synthetic Crystals, 2004, 33(4): 490.

[30] Kai Li, Guochun Zhang, Shu Guo,et al.. Linear and nonlinear optical properties of $Na_3La_2(BO_3)_3$ crystal [J] . Optics & Laser Technology, 2013, 54: 407.

[31] Zhang Guochun, Fu Peizhen, Li Yunge, Wu Yicheng. Crystal Structure of Sodium Lanthanum Oxyborate $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ [J] . Journal of Synthetic Crystals, 2005, 34 (5): 765.

[32] Jianxiu Zhang, Guiling Wang, Zuoliang Liu, et al. Growth and optical properties of a new nonlinear $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ crystal [J] . Opt. Express, 2010, 18(1): 237.

[33] Jianxiu Zhang, Lirong Wang, Yin Li, et al. 355nm laser generation based on $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ crystal [J] . Optics Letters, 2012, 0 (15): 16490.

[34] Jianxiu Zhang, Haohai Yu, Yin Li, et al. Diode-pump laser and self-frequency doubling properties of a Nd: $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ crystal [J] . Optics Letter, 2012, 37(17) : 3501.

[35] Xin Zhang, GuilingWang, Shufeng Zhang, et al. Determination of the coherence length in the vacuum-ultraviolet spectral region for the BPO_4 crystal[J] . Journal of Optics A: pure and applied optics, 2012, 14,035204.

[36] Sangen Zhao, Guochun Zhang, Kai Feng, et al. Growth, thermophysical and electrical properties of the nonlinear optical crystal BPO_4 [J] . Cryst. Res. Technol, 2012, 47 (4): 391.

撰稿人：王继扬　吴以成　王晓洋　郭国聪　秦金贵　杨春晖　张国春

激光晶体科学技术发展现状与趋势

一、引言

激光材料是激光技术发展的核心和基础，有重要的科学意义和应用价值。1960 年 T. H. Mainman 研制成功第一台人造红宝石晶体激光器（Cr：Al_2O_3），标志着量子电子学进入了光频阶段。20 世纪 70 年代生长了钇铝石榴石晶体（Nd：YAG），激光技术及其应用得到发展；80 年代掺钛蓝宝石晶体（Ti：Al_2O_3）问世，发展了可调谐（调谐范围为 660 ~ 1100nm）激光器，同时也为超短、超快和超强激光提供了基础，飞秒（fs）激光科学技术蓬勃发展、并渗透到各学科领域；80 年代后期激光二极管（LD）飞速发展，进一步促进了激光晶体研究和发展；90 年代掺钕钒酸钇晶体（Nd：YVO_4）研制成功，使全固态激光器的发展和实用化进入新时期。

激光晶体是全固态激光器最基本的激光基质材料，是激光的源头，是现代高技术和激光技术发展的先导材料。在很大程度上，从工业加工到国防用强激光武器等装备水平与激光技术、特别是晶体的发展水平密切相关。随着激光技术的飞速发展，高能固体激光器以其重量轻、体积小、可定标放大、纯电驱动、无污染等系列优点，被认为是最有希望的下一代强激光器件，各大国均投入巨资进行研究。

激光晶体经过 40 多年发展，其应用已渗透到各个学科与国民经济各个部门，为适应现代激光器向高功率、短脉冲、复合化、小 / 微型化发展的要求，作为基质材料的激光晶体也由“三大基础激光晶体”（Nd：YAG、Nd：YVO_4 和 Ti：Al_2O_3）向氟化物、硫化物等非氧化物或混合组成基质拓展，激活离子从常用的 Nd 离子扩展到 Yb 和 Ho、Tm、Pr 等，也发展了更多种过渡金属离子为激活离子的激光晶体；迄今为止，已研究过的激光晶体在几百种以上，其中包括氟化物、复合氟化物、氧化物、复合氧化物、无机盐类、自激活、自倍频和色心等系列激光晶体。激光晶体的尺寸向大型化和微型化两极化发展，复合功能激光晶体得到更多重视和应用。同时，人们对光学质量和性能的极致化、成本低廉化等方面提出了更高的要求。

二、激光晶体领域发展趋势

今后，在发展传统激光晶体的同时，也将进一步研究与发展高效率、大功率输出和宽调谐的新型激光晶体。同时，随着超大型晶体激光器的需求，大尺寸、高质量的激光晶体研制也将成为主流。激光晶体发展趋势如下：

1）面向先进制造技术、激光武器等应用领域，继续发展连续高功率和高平均功率的激光晶体（1μm 波段），如大尺寸高质量 Nd：YAG 和 Yb：YAG 晶体；

2）面向人眼安全、遥感、光通讯、医疗等应用领域，重点发展近红外区 690 ~ 1800nm 波长范围的可调谐激光晶体；

3）深化发展面向全色显示、光刻等应用的蓝绿紫和可见光激光晶体；

4）重新研究、评价和发展适用于激光二极管泵浦的激光晶体。

三、几个行业对激光产品的需求分析

1. 医疗行业

2005 年中国激光医疗产品市场萎缩，下降 3.2 百分点至 2.4 亿元。此后每年销售额增速虽有所上升，但升幅均不大。2008 年受全球金融危机影响，消费者收入不稳定促使消费结构的变化，美容支出减少致使医疗行业对激光美容设备需求降低，2008 年激光医疗产品市场销售额仅为 2.63 亿元；2009 年激光医疗产品市场销售额同比增长 4.07%，达 2.73 亿元。随经济回暖和激光医疗设备的国产化带动部分激光医疗产品市场，2012 年我国激光医疗市场产品销售规模达到 3.5 亿元人民币（图 1）。

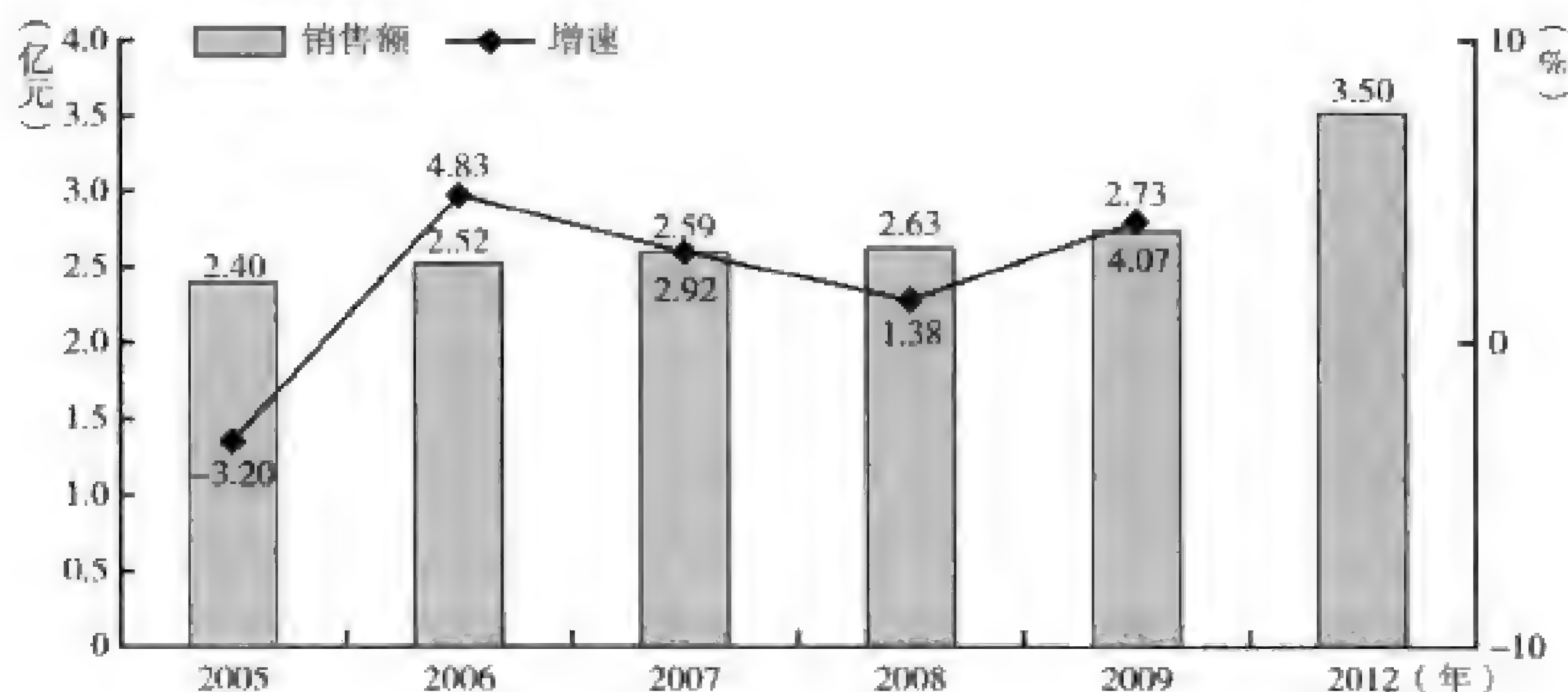


图 1　2005—2012 年激光医疗产品市场销售额

（数据来源：中国光学光电子行业协会）

2. 军事领域

激光在军事上应用涉及雷达、测距、定向能武器、导弹、航空航天、电子对抗等方面，由于需求牵引和技术进步的强大推进，可靠的小型多功能、多波长、高性能固体激光器逐步从实验验证走向实用化、进入装备，固体激光器军事应用将得到更大的发展。2006年我国激光军事应用产品市场销售额达2.87亿元，较2005年同比增长42.79%，军事行业受金融危机等外部因素影响较小，2007年和2008年军事领域内激光产品市场销售额仍然保持着稳步上涨的趋势；2009年，激光军事领域产品市场销售额达3.89亿元，同比增长28.81%。由于其主要应用高科技产品，市场规模虽小但却很高端。到2012年达到5亿元的销售规模（图2）。

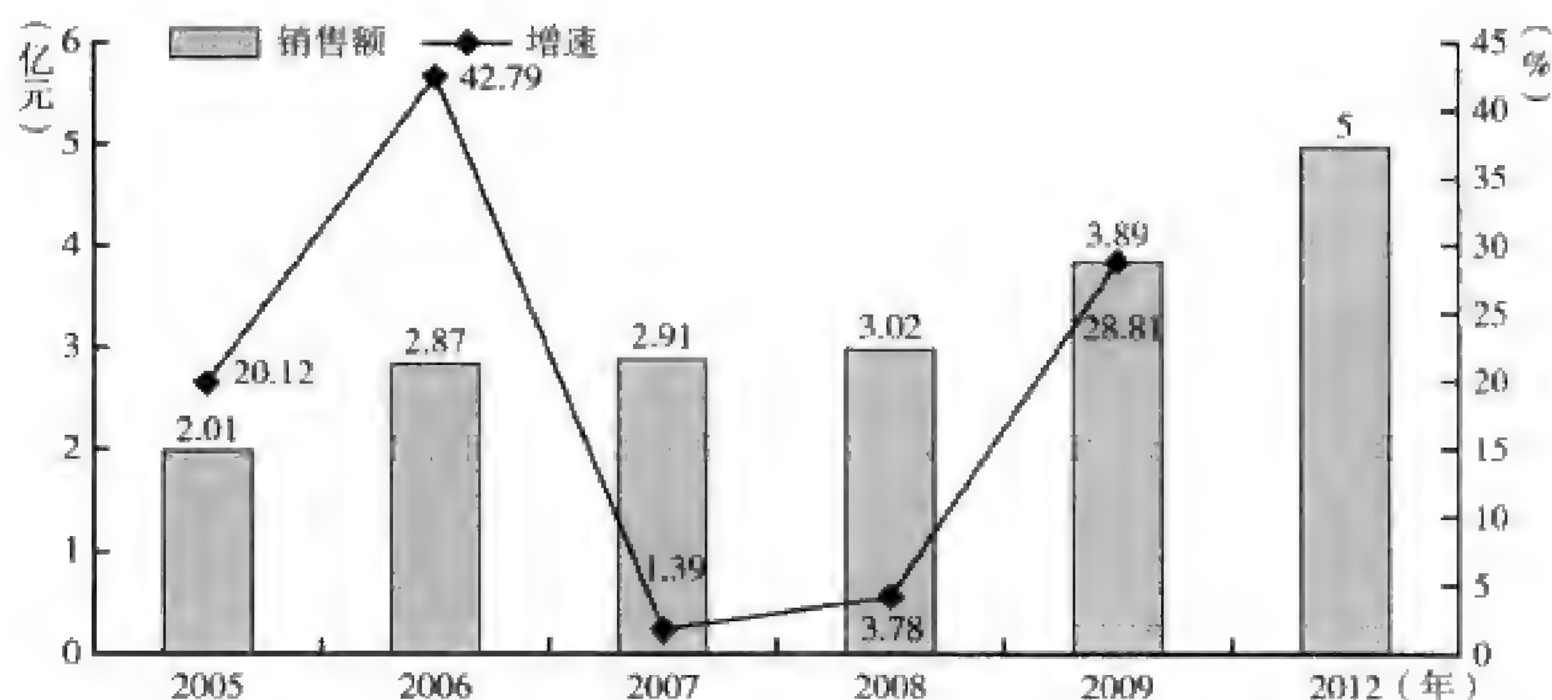


图2　2005—2012年激光军事领域产品市场销售额

（数据来源：中国光学光电子行业协会）

3. 打标行业需求分析

激光打标是在激光焊接、激光热处理、激光切割、激光打孔等应用技术后发展起来的新兴加工技术，是一种非接触、无污染、无磨损的新标记工艺。近年来，随激光器可靠性和实用性的提高，加上计算机技术迅速发展和光学器件的改进，促进了激光打标技术的发展，激光打标的需求也日益增加。2006年销售规模达6.1亿元，较2005年增长37.7%。受金融危机影响，美、日、欧三大贸易伙伴需求急剧减少，贸易壁垒和技术壁垒影响我国橡胶、塑料和金属相关产业出口，国际市场萎缩，导致激光打标行业2008年的销售额仅为6.31亿元，整个行业的销售额增长大幅下降。不过，由于激光打标产品在国内需求领域较广，随着经济回暖，其需求上升趋势将会显现，2009年激光打标领域产品市场销售额为6.95亿元，同比增长10.14%。2012年激光打标领域产品市场销售额约为9.52亿元（图3）。

4. 雕刻行业需求分析

随激光雕刻设备在应用技术、工艺上的开发推广，激光平面打标、雕刻设备的制造

销售已呈现良好的上升态势。国内从事激光设备开发、制造和销售的公司，及代理国外激光设备的公司迅速增加。但由于受到整个激光产业发展环境不利因素的影响，下游模具等行业需求减少，2008 年雕刻产品市场销售额仅为 6.26 亿元；随着经济回暖，2009 年上半年国务院通过《装备制造业调整和振兴规划》，明确提升模具及其制造装备的技术水平作为其重点内容，体现了模具工业在制造业中所占的重要地位。中央一系列提振内需的刺激计划给遭遇困境的模具市场带来了机遇，相应拉动下游激光雕刻设备的需求，2009 年激光雕刻产品市场销售额达 7.53 亿元，同比增长 20.29%。预计激光雕刻产业在未来几年产品市场销售额会出现较大幅度的增长，2012 年激光雕刻产品市场销售额达到 8.2 亿元（图 4）。

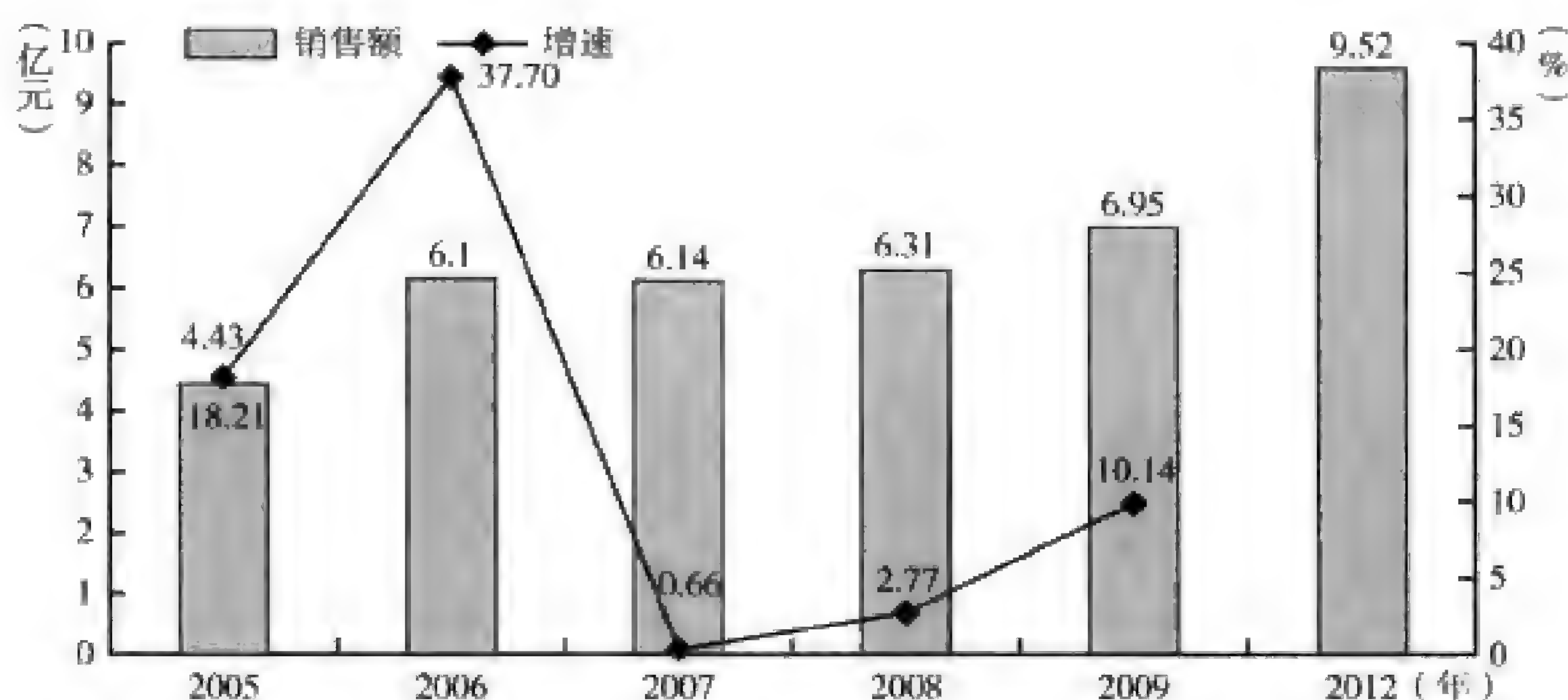


图 3　2005—2012 年激光打标产品市场销售额
（数据来源：中国光学光电子行业协会）

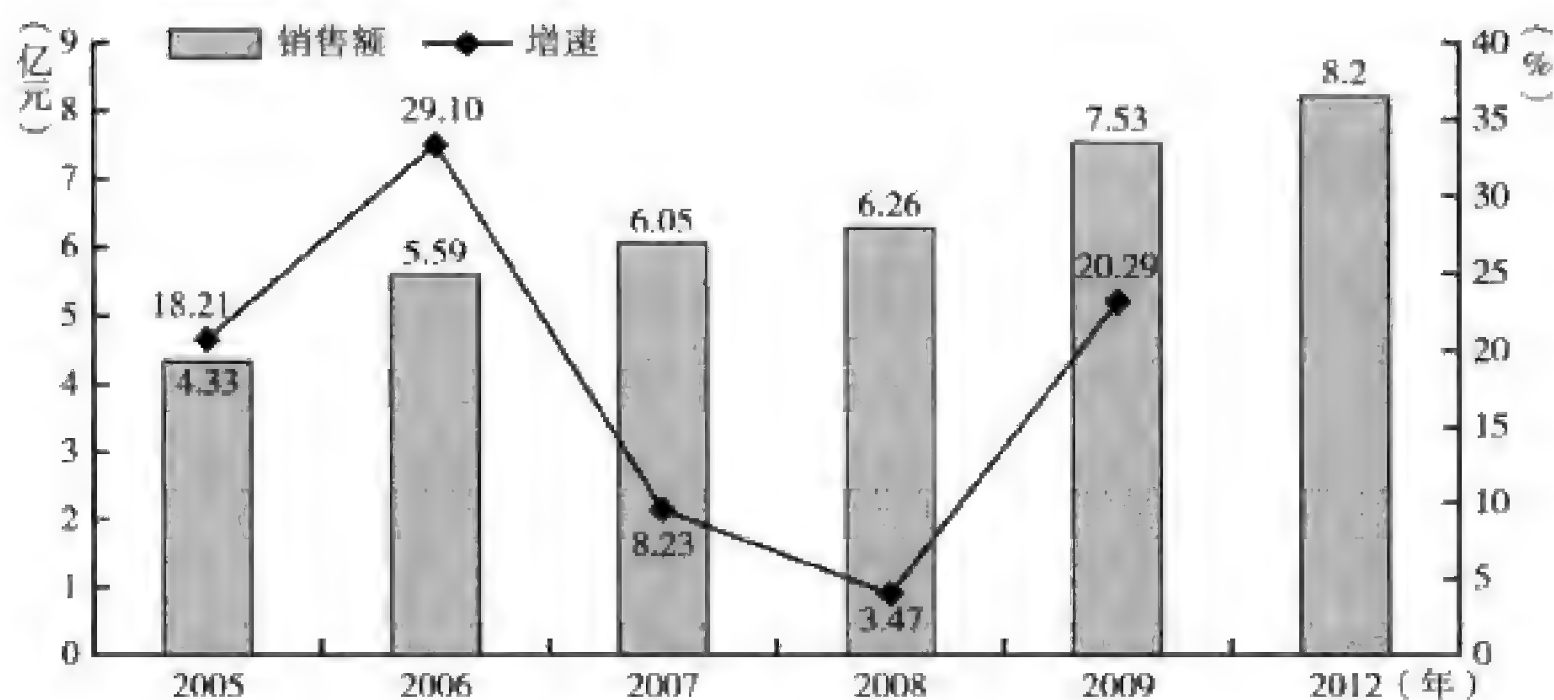


图 4　2005—2012 年激光雕刻产品市场销售额
（数据来源：中国光学光电子行业协会）

5. **材料加工业需求分析**

装备制造业是工业化国家的主导产业，但在中国制造业中的比重还不到 30%，远低于美国的 41.9%、日本的 43.6% 和德国的 46.4%，这导致我国工业结构升级趋缓。随国际经

济一体化进程加快，特别是我国逐步成为全球的制造业大国，提升我国制造业技术水平迫在眉睫。但是，我国制造业对尖端激光加工设备的应用仍处于初级阶段。仅以激光切割机为例，2007 年美国投入使用的已有 25000 台，而我国不过 2000 余台。随着国家对装备制造业的日益重视，装备制造业和电子信息产业振兴政策的推出更加刺激了激光加工业的发展，为激光切割机产业发展提供了广阔的市场空间。

中国激光加工产品市场保持强劲的发展势头，已成为全球激光加工市场的发展热点，2006 年销售额达到 24.99 亿元，比 2005 年的 18.17 亿元增长了 37.53%。截止到 2009 年，激光加工产品市场销售额为 28.63 亿元，同比增长 8.86%。近几年激光市场发展受到外部环境的不利影响，整个产业增长缓慢，但是激光加工产业是激光市场增长的动力，预计未来几年激光加工市场仍然为整个激光产业的发展主力。2012 年激光加工市场销售规模达到 30 亿元（图 5）。

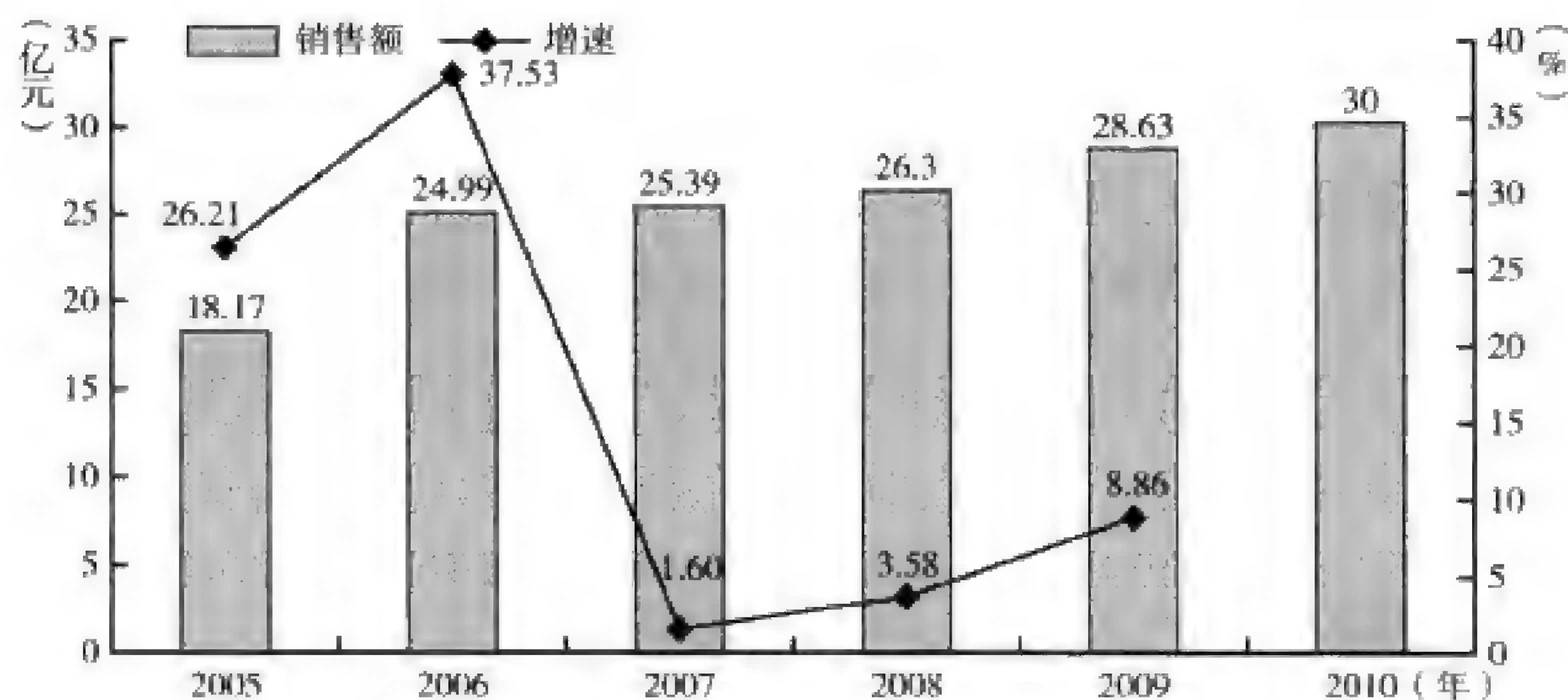


图 5　2005—2012 年激光加工产品市场销售额

（数据来源：中国光学光电子行业协会）

四、国内外激光晶体进展

（一）YAG 类激光晶体

1. Nd：YAG 晶体

钇铝石榴石激光晶体是三大“基础激光晶体”之一，已经在军民用领域获得了广泛应用。最近随着大功率热容激光器的迫切需求，更高功率的 Nd：YAG 激光器又成为开发热点，研究重点集中在更大尺寸高品质晶体的生长和器件装配方面。如能突破 Nd：YAG 晶体生长中心无应力集中区即“核芯”区，意义将十分重大。

目前美国 VLOC 和 Synoptics 公司能够生产尺寸达到 ϕ120mm × 250mm 的 Nd：YAG 激光晶体，其光学均匀性 0.1 λ /in（1in ≈ 2.54cm），浓度均匀性控制在 ±10% 以内，采

用 Nd：YAG 板条结构获得 100kW 的高能激光输出。美国 Northrop Grumman 公司基于 Nd：YAG 键合晶体板条的固体激光器实现了超过 100kW 的激光输出。

2. Yb：YAG 激光晶体

随着发射为 942nm 的高功率 InGaAs 激光二极管的商品化，Yb：YAG 激光器的潜力逐渐为人们所认识。Yb^{3+} 离子相对于 Nd^{3+} 离子有很多优点，如可实现高掺杂浓度不发生猝灭，光转换效率更高等，这对实现激光器小 / 微型化、集成化意义重大，美国、德国等将其视为发展高功率激光的一个主要途径。短短十年间，研制的 Yb：YAG 激光器的输出功率就赶上了在固体激光器领域一直占垄断地位的 Nd：YAG，从最初的毫瓦量级增加到现在的千瓦量级。如德国 Trump 公司继 2002 年成功推出 1.5 kW 的工业用 Yb：YAG 盘片激光器，2004 年又推出 4kW 的工业用 Yb：YAG 盘片激光器。目前，该公司采用 Yb：YAG 盘片结构已获得 15kW 高功率激光输出，并应用于激光加工系统。

相比国外，我国在大尺寸 Nd：YAG 晶体的生长方面差距较大。目前生产的大尺寸 Nd：YAG 晶体直径可以达到 100mm、长度大于 200mm，采用 Nd：YAG 板条结构获得了 10kW 以上的高能激光输出。Yb：YAG 晶体的研制方面基本保持了与国外的同步发展，利用自己生长的 Yb：YAG 晶体获得了千瓦级的激光输出。在脉冲激光器方面，已经报道的脉冲宽度 136fs，平均输出功率超过 3W 的锁模激光是当今得到的最短的 Yb：YAG 脉冲激光。

（二）氟化物晶体［RE：$YLiF_4$（RE=Nd，Yb）］

氟化钇锂晶体是高功率激光器中常用的调 Q 工作振荡器的工作物质，能够提供高稳定、高光束质量的纳秒脉冲种子光源。而且，它具有比 Nd：YAG 更宽的发射谱线（>1.35nm），在锁模激光器方面有着很好的应用前景。美国 VLOC 公司能够生产的 Nd：YLF 晶体直径达 60mm、长度达 150mm。美国通用原子航空技术公司（GA-ASI）采用将多片浸入折射率匹配液的 Nd：YLF 晶体腔内串接技术实现了 60kW、光束质量为 2 倍衍射极限的激光输出。随着 Yb 掺杂激光器的发展，Nd：YLF 激光器也进步迅速。其发射波段可以从大约 920nm 达到 1080nm，由于其发射谱线较宽，近几年的研究主要集中在调谐激光器方面。意大利 Matteo Vannini 等人在掺杂 30% 调制范围为 1022 ~ 1075nm 的激光输出，其连续输出功率达到了 1.15W，准连续输出功率达到了 4W，这是迄今为止 Nd：YLF 输出的最大功率。

Yb：YLF 的同系物（如 Yb：LuLF、Tm：Ho：LuLF）也具有和 Yb：YLF 相似的性质。在 2004 年，A. Bensalah 等人报道了 Yb：YLF 的同系物 Yb：LuLiF4（Yb：LLF）的生长。其发射和吸收光谱表明 Yb：LLF 具有较大的发射截面。该晶体的荧光寿命与 Yb：YLF 相似，预计 Yb：LLF 也应该有较好的激光特性。

国际 YLF 晶体研究的另一个热门课题是键合掺铥氟化钇锂（Tm：YLF）晶体，该晶

体是中红外 OPO 固体激光器的主流选择，在武器装备中得到了应用。然而在高功率激光注入条件下，由于 Tm：YLF 晶体热负荷较重，较低的热导率制约了准三能级的 Tm：YLF 激光运转，并且晶体容易被激光破坏。为了解决该问题，国外进一步采用了键合 Tm：YLF 晶体作为增益介质，即在 Tm：YLF 晶体两端通过扩散键合技术复合上不掺杂 YLF 晶体，不仅能够有效提高 Tm：YLF 晶体的导热能力，而且可以明显提高其抗激光损伤能力。因而国外高功率中红外 OPO 固体激光器绝大部分都采用了键合 Tm：YLF 激光晶体。目前以美、俄为代表发达国家均实现了键合 Tm：YLF 激光晶体的产品化，典型代表包括美国 Synoptics、Onyx 公司和俄罗斯 Polyus 研究所等单位。他们不仅具备 Tm：YLF 晶体生产能力，而且掌握了各向异性的 YLF 扩散键合技术，并且在武器装备中得到应用。

我国在“神光”工程的需求牵引下，大力研发了掺钕氟化钇锂（Nd：YLF）晶体，目前研制的 Nd：YLF 晶体直径达到 35mm，长度达 100mm 以上，已经应用于“神光”装置中，中物院应用电子学研究所计划采用上述 GA-ASI 的 Nd：YLF 晶体方案，实现高能固体激光器小型化，获得数十千瓦的高能激光输出。近年来，在相干多普勒测风雷达项目牵引下，国内进一步开展了双掺铥钬氟化钇锂的研制工作，获得的晶体样品在“2μm、3 ~ 5μm 固体激光器”型谱科研项目中成功应用，作为单频连续波种子源，实现了室温下稳定激光输出，解决了该晶体材料以前依赖进口的问题。但是各向异性的 YLF 扩散键合技术研究在国内尚处于空白。

（三）掺钛蓝宝石晶体（Ti：Al_2O_3）

太瓦、飞秒超快激光器在激光惯性约束核聚变（ICF）、物理、化学及生命科学等领域的强场物理研究等方面具有广阔的应用前景。掺钛蓝宝石激光晶体（Ti：Al_2O_3）可调谐范围为 660 ~ 1100nm，其带宽非常有利于实现飞秒激光脉冲，而且具有受激辐射截面大、激光损伤阈值高等优点。钛宝石的研究受到世界各国的广泛关注，用其制备的激光器的脉宽从最初的皮秒（ps）发展到现在的几飞秒（6.5fs），峰值功率由瓦提高到太瓦甚至（pW、10^{15}W）。最为典型的是美国 LLNL 实验室获得了 430fs、1.3pW、$10^{21}W/cm^2$ 的激光辐照强度，这一强度超过了产生等离子体要求阈值的 1000 倍，该系统采用了三块大尺寸片状钛宝石晶体（两块约 100mm，一块约 80mm）作为放大器。因此研制出大尺寸、高光学均匀性、高掺杂浓度的钛宝石激光晶体，对于发展超短、超快、超强（“三超”）激光器具有重要意义。

欧洲已宣布建设“超强雷射构造计划”项目（extreme light infrastructure european project），未来要建成峰值强度超 200 pW、功率密度超 $10^{25}W/cm^2$ 的超强激光基地，这要求高质量钛宝石晶体口径要达到 150mm 以上。2010 年报道，美国采用温梯法（HEM）生长出毛坯直径达 200mm 的钛宝石晶体，经加工获得口径 170mm 钛宝石元件。2012 年，乌克兰晶体研究所采用水平定向结晶法（HDS）生长出尺寸为 100mm × 150mm × 40mm 的钛宝石晶体。目前，国内采用温梯法（TGT）钛宝石晶体生长直径尺寸达 120mm。同时，为

了配合国内设新一代超快超强激光平台所需要的大尺寸钛宝石激光增益介质，从 2012 年开始，中国科学院上海光学精密机械研究所又开展了热交换法（HEM）直径 200mm 钛宝石晶体生长，已经获得较大进展。

（四）双钨酸盐晶体 KRE（WO_4）$_2$

KRE（WO_4）$_2$ 类晶体是很好的拉曼晶体材料。掺 Nd 的双钨酸晶体有 Nd：KY（WO_4）$_2$（Nd：KYW）、Nd：KGd（WO_4）$_2$（Nd：KGW）和 Nd：KLu（WO_4）$_2$（Nd：KLuW）等，这类晶体在人眼安全的自拉曼激光输出方面取得了良好的激光输出结果，显示了良好的应用前景。掺 Yb 的钨酸盐晶体有 Yb：KY（WO_4）$_2$（Yb：KYW），Yb：KGd（WO_4）$_2$（Yb：KGW）和 Yb：KLu（WO_4）$_2$（Yb：KLuW）等晶体，这类材料都是很好的自拉曼激光晶体。对于掺 Yb 的晶体，具有吸收系数大（可达 $40cm^{-1}$）和发射截面大的特点，其吸收峰的中心波长位于 980nm 附近，荧光谱的带宽也比较宽。用钛宝石和 LD 泵浦 Yb：KYW 和 Yb：KGW 的斜效率分别高达 86.9% 和 78%。该类晶体在输出功率和脉冲宽度等方面已经达到了飞秒激光器的使用要求，显示了良好的应用前景。

（五）具有磷灰石结构的晶体

此类晶体中各国研究最多的是掺 Yb^{3+} 晶体，主要包括 Yb：SFAP, Yb：FAP 和 Yb：SBFAP 等。它们的光谱性能优良，具有泵浦阈值低、增益大和效率高等优点。美国、法国和日本等正在设计用其作为新一代巨型激光器热核聚变固体激光增益介质。

美国的 Lawrence Livemore 实验室多年来对这类晶体进行了系统的研究，并希望它们能成为惯性约束核聚变的增益介质。从 1992 年起，W. F. Krupke 等人陆续报道了 Yb：FAP，Yb：SFAP 和 Yb：SVAP 等晶体的生长和激光性能：用连续钛宝石激光泵浦 Yb：FAP 晶体，最低泵浦阈值为 21.3mW，最高斜效率为 79.1%；连续钛宝石激光泵浦 Yb：SFAP 晶体，最低泵浦阈值为 30.1mW，最高斜效率为 71.5%；连续钛宝石激光泵浦 Yb：SVAP 晶体，最低泵浦阈值为 46mW，最高斜效率为 61.4%；用 LD 泵浦 Yb：SFAP 获得了 75mW 的 cw 激光输出，斜效率为 78%。美国在“水星”激光器（Mercury Laser）计划中，使用 Yb：S-FAP 晶体作为激光工作物质，计划产生 100J 的激光输出，目前已经取得了 50J 以上的基频激光输出和 22.7J 的倍频激光输出，显示出良好的前景。美国 University of Central Florida 的研究人员也报道了用 LD 泵浦 Yb：SVAP 晶体的激光实验结果。

（六）红外激光晶体

红外激光晶体的研究是一项具有重大价值的工作。要获得中红外（3 ~ 5μm）、远红外（8 ~ 12μm）波长的激光，常用的手段主要为两类：一类为直接激射中远红外激光晶

体，一类为中远红外非线性晶体，依靠非线性光学效应获得波长为 2.7 ~ 4.5μm 和 8 ~ 12μm 等。激光波长位于这一波段的激活离子主要有 Tm^{3+}、Er^{3+}、Ho^{3+} 等，通常采用的激光基质材料有 YAG、YAP 和 LYF 等，对不同激光基质、不同掺杂稀土离子的激光晶体的研究有助于提升红外激光器的性能，扩大其用途。国外最近的研究发展趋势是面向人眼安全、遥感、光通讯、医疗等应用的红外激光晶体。

（七）激光晶体发展状况

从国际范围看，其他列入研究范围的激光晶体还有各种钒酸盐晶体、Nd：LSB 晶体、YAP 晶体等，这些晶体具有各自不同的特性，不同程度地吸引着研究人员不断探索其可能的应用领域和价值，希望能够实现其在激光领域的应用突破。

国内经过几十年的研究，形成了一系列实用的激光晶体，包括 Nd：YAG、Nd,Ce：YAG、钒酸盐晶体、小尺寸钛宝石晶体等，这些晶体在相当大程度上能够满足国内军民品激光装备的需求。例如：我国研制的 Yb：YAG 晶体已经获得了数千瓦的激光输出；我国 Ti：Al_2O_3 激光晶体尺寸已经突破 100mm，应用于我国超强、超快激光系统中；我国 Nd：YVO_4 晶体批量生产技术的突破促进了 Nd：YVO_4/KTP 光胶技术的发展和小型全固态倍频激光器产业化及其广泛应用；激光自倍频晶体研究获得很大进展，采用 976nm LD 泵浦 Yb：YAB 晶体获得 1.1W 连续绿光输出，自倍频输出光—光转换效率是 10%；采用 LD 泵浦 8%Nd：$La_2CaB_{10}O_{19}$（LCB）晶体获得大于 100mW 自倍频输出绿光；采用 LD 泵浦 Nd：GdCOB 晶体中获得超过瓦级连续自倍频绿光输出；我国在 2 ~ 3μm 中红外激光晶体方面也获得较大进展，Tm：YLF 晶体在 2μm处获得近 100W 的激光输出，斜效率大于 35%，Cr：ZnSe 晶体在 2 ~ 3μm 范围内获得宽带可调谐激光输出，最大输出功率超过 3W。

但是相当一部分特殊的、高性能激光材料仍然需要从国外进口。尤其在新波段和新概念材料方面缺乏自主创新，与西方发达国家美国、德国、日本、法国以及俄罗斯等国家在新材料制备技术存在较大差距。一些大功率激光器用基础材料（如大尺寸、高光学质量的 YAG 晶体和红外激光晶体）基本从国外进口。广泛应用和大量生产的 YAG 晶体的激光效率与美国约有 15%的差距；调 Q 材料的抗激光损伤和新构型应用还有较大差距，新型调 Q 材料（如 Co：铝酸镁镧、Co：尖晶石等）刚跟踪国外开始预研。

我国激光晶体的研究和发展具有很好的基础，并有一支很好的研发队伍，在国家的支持下，一定可以获得大的发展，满足我国科技、国防和国民经济发展的需求。

五、结语

与国外激光晶体相比，国内激光晶体存在主要问题如下。

（一）晶体尺寸小、光学质量低、晶体质量一致性差

我国 Nd：YAG、Ti：Al_2O_3 和 Nd：YLF 等重要激光晶体的尺寸和质量还有待提高。如目前国内商业生产的 Nd：YAG 晶体直径只有 80mm 左右，小于国外水平（直径 100mm 以上），这也造成我国 Nd：YAG 晶体元件的光学质量明显低于国外（晶体的光学均匀性与晶坯直径直接相关）。我国生产的 Nd：YAG 等激光晶体，不同批次，甚至同一批次、不同产品间，质量波动性较大，给激光器应用，特别是已标准化的激光器件应用造成了很大的困扰，也限制了我国激光晶体产品在国际市场上的推广应用。

（二）激光晶体的原料、加工、镀膜等配套支撑技术落后

目前我国的激光晶体的原料纯度、加工和镀膜技术水平与国外相比还有差距。原料纯度直接影响晶体的质量和高功率应用。对于一些特殊形状需求及异型的激光晶体元件加工精度较低，难以满足高端器件使用要求。激光膜层镀制能力较差，激光膜层的抗光损伤阈值较低，无法满足高功率器件使用要求，对于 3 ~ 5μm 等一些中红外激光膜层，尚不能镀制。

我们的建议是：① 发展大尺寸、高光学质量的 Nd：YAG、Nd：YVO_4、Ti：Al_2O_3 和 Nd：YLF 等重要激光晶体，满足我国高技术激光装备的迫切需求；② 加强激光晶体的关键科学问题研究，发展中红外等新波段激光晶体，满足我国红外光电和新型激光器等方面需求；③ 加强激光晶体生长工艺技术稳定性研究，提高产品质量一致性；④ 加强激光晶体原料提纯、晶体质量检测、晶体加工和镀膜等关键配套支撑技术研究，满足高抗激光损伤能力的激光晶体和高功率激光器应用的要求。

参 考 文 献

[1] 郑权，赵岭，钱龙生．大功率二极管泵浦固体激光器的应用和发展［J］．光学精密工程，2001,9(1)：6-9.

[2] 柳强，巩马理，闫平，等．LD 泵浦的 Yb：YAG 激光器最新进展［J］．激光与红外，2002,32(1)：3-6.

[3] 魏志义．激光与新材料［J］．世界科技研究与发展，2003,25(1)：17-20.

[4] 张兴宝，王月珠，姚宝权，鞠有伦．双掺 Tm、Ho 氟化钇锂激光器的研究进展［J］．激光与光电子学进展，2004,41（10）：29-33.

[5] 吴峰，李宇飞，孙渝明，等．LD 泵浦的声光调 Q 1.34μm Nd：$GdVO_4$ 激光器［J］．红外与激光工程，2007,36(2)：179-185.

[6] 陆燕玲，王俊，孙宝德．2μm 波段激光晶体研究进展［J］．无机材料学报，2005,20(3)：513-521.

[7] 徐世祥，李文雪，郝强，等．半导体激光器抽运新型高效、调谐 Yb：LYSO 激光器［J］．光学学报，2006,26(5)：799-800.

[8] 王继扬，吴以成．光电功能晶体材料研究进展［J］．中国材料进展，2010,29（10）：1-15.

[9] 李学千. 国外激光晶体的新进展（下）[J]. 兵器激光，1986(4)：4-11.

[10] 徐学珍，桂尤喜，袁桐. 激光晶体材料[R]. 中国新材料产业发展报告，2005.

[11] 徐军. 激光晶体的发展和思考[J]. 激光和光电子学进展，2006, 43(9)：17-23.

[12] 张怀金，蒋民华. 新型激光晶体材料研究进展[J]. 无机材料学报，2008, 23(3)：417-424.

[13] 李新华，徐家跃，陈红兵，等. 固体可调谐氟化物激光晶体的生长与性能[J]. 激光与红外，2004, 34(4)：247-250.

[14] 苏静，张庆礼，殷绍唐. YSGG 系列晶体及激光器的研究进展[J]. 人工晶体学报，2005, 34(4)：709-719.

[15] 谢丽艳，等. 激光晶体的研究动态[J]. 中国材料科技与设备，2006.

[16] 张霞，张庆礼，苏静，等. 稀土激光晶体研究进展[J]. 人工晶体学报，2005, 34(4)：693-699.

[17] 徐学珍，桂尤喜，王永国. 优质大尺寸激光晶体研究进展[J]. 激光与红外，2007, 37(4)：295-299.

[18] 梅遂生. 向 100 kW 进军的固体激光器——浅析国外高能固体激光技术发展现状与趋势[J]. 激光与光电子学进展，2005, 42(10)：2-8.

[19] 杭寅，徐剑秋，杨勇，张连翰. Cr^{2+}：ZnSe 激光晶体在中红外波段获得瓦级输出[J]. 中国激光，2007(4)：587.

[20] Schellhorn M., Ngcobo, S., Bollig C., et al. High-power diode-pumped Tm：YLF slab laser[J]. Applied Physics B., 2009, 6(12)：195-198.

[21] Honea E.C., Beach, R.J., Sutton, S.B., et al. 115-W Tm：YAG diode-pumped solid-state laser[J]. IEEE Quantum Electronics.,1997, 33(9)：1592-1600.

[22] Nizhankovskiy S.V., Krivonosov E. V., Baranov V. V., et al. Optical Homogeneity of Ti：Sapphire Crystals Grown by Horizontal Directional Solidification[J]. Inorganic Materials, 2012, 48(11)：1111-1114.

[23] Zhang P, Hang Y., Zhang Lian H.. Deactivation effects of the lowest excited state of Ho3+ at 2.9μm emission introduced by Pr3+ ions in LiLuF4 crystal[J]. Optics Letters, 2012, 37(24)：5241-5243.

撰稿人：王继扬　周世斌　杭　寅　吴以成

多晶（粉晶）衍射研究进展

一、引言

多晶（也称粉晶或粉末）衍射是以随机取向的大量晶体材料对 X 射线，中子束或者电子束进行衍射（理想情况下可覆盖任意晶体取向），得到衍射环，用于分析和表征多晶材料结构的测试方法。相对于其他的现代分析测试方法，多晶衍射具有样品适应性好、实验简捷无损、数据精度高等特点。任何固体样品，无论是晶相还是非晶相，无论是单一组分还是复杂体系，均可以通过粉末衍射（通常只需一张衍射图）了解基本的结构信息。由于自然界存在的和人工合成的绝大多数固体材料是多晶体，多晶衍射的各种应用目前已深入到了科学和生产领域的诸多方面，并成为研究材料结构或控制产品质量的最常用技术手段之一。

通过将实验数据和粉末衍射数据库中的标准卡片进行对比，可以方便地对样品做指纹识别式的物相鉴定。该技术早在 20 世纪 30 年代后期就被应用于判断未知材料或混合物的相组成。随后，多晶衍射在诸如晶胞参数的精确确定以及结构缺陷的分析等方面也得到了很大发展。1967 年，Rietveld 提出了通过粉末数据精修晶体结构的方法。该方法通过引入数学函数进行衍射峰的展开，将由初始结构参数计算得到的衍射强度数据与实验数据逐点比较拟合，通过最小二乘法而得到精修后的结构参数。这一方法克服了粉末衍射数据重叠严重而难以准确提取个衍射峰强度信息的缺点，使得粉末衍射在结构分析中的作用更为强大。目前，Rietveld 提出的方法不仅应用于结构精修，而且也扩展到无标相定量分析，乃至结构从头解析等各个方面。中子和 X 射线粉末衍射在晶体结构、磁结构及样品微结构的分析方面也发挥着日益重要的作用。

近年来，利用粉晶衍射数据，从头解析测定晶体结构的研究工作取得了突破性进展。随着分析软件功能的增强和衍射峰形分析理论的发展和完善，该方法已被广泛应用于新型功能晶体的结构表征，推动了若干热点功能材料领域（如铁基超导体）研究的快速深入发展。同时，得益于高分辨 X 射线衍射仪的问世以及同步辐射源和中子衍射的应用，当前复杂材料粉末衍射图谱的分辨率和数据的完整性都有了很大的提高。在近代测试方法（例如电子显微学解决部分相角）的辅助下，该技术可被用于大分子结构的解析。而利用同步辐射光源，对结构更加复杂的蛋白质样品进行多晶结构解析正成为当前国际多晶衍射研究

领域的前沿和热点。

材料的微结构特征源自于多种类型的点、线及面等结构缺陷交互作用。近年来，多晶衍射在表征材料微结构方面有了巨大的进步，其中最重要的进展在于可对多晶材料的各向异性晶体特征及多尺度弹性应力场进行完全的实空间内的三维重构。通过将衍射数据与由其他实验获得的物理模型相结合，人们可以获取包括样品中衍射区域的形状，样品中位错或其他类型的缺陷密度和分布，以及样品中弹性晶格畸变分布等重要信息。

矿物 X 射线衍射分析新进展主要包括三个方面：传统 X 射线衍射分析方法的应用，X 射线衍射新技术及其应用，新矿物发现及其结构测定等。由于粉末衍射适用于非常规条件（较宽的温度范围以及越来越高的压强）下的样品的测量，可通过时间分辨的多晶衍射来原位观察矿物化学反应，如高温高压下的物相变化以及一些其他更复杂的矿化过程等。

薄膜材料结构表征是薄膜材料研究的重要内容，X 射线衍射和散射等技术可以无损检测薄膜的结构及变化、界面与表面状态、界面成分扩散、应力状态、厚度等。近年来，具有特殊能带结构半导体薄膜材料与器件的研制成功极大促进了微电子和光电子研究及相关高新技术的发展。半导体外延膜、量子点、量子阱、超硬多层膜、磁性多层膜、软物质薄膜等的微观结构及其表面形貌、成分、厚度、应力分布、表面、界面状态等的调控与剪裁直接影响着材料的性质及器件的性能，而 X 射线已成为表征上述结构及其相关信息必不可少的重要技术手段。

硬 X 射线自由电子激光（HXFEL）是于近年问世的全新光源，相对于以往的 X 射线装置具有不可比拟的优点。基于该技术，研究者可用纳米尺度的多晶样品来获得类单晶衍射的高精度数据，解析出低于目前“晶体分析极限”几个量级的复杂结构，推动结构分析从晶体向“单分子”或者“单颗粒”演变，拓展人们对物质形态和性质的整体认识。另一方面，应用 HXFEL 的脉冲性质，可以在亚纳米尺度的空间分辨上研究飞秒时间尺度的超快动力学过程，这将带来物质科学和生命科学以及核技术领域的重大变革。这两方面的研究设想已经在美国的 LCLS 装置上进行了初步验证，研究结果引起了学术界的极大关注。以 X 光激光为基础的 21 世纪的 X 光科技，将在更广的范围、更深的层次，以更高的效率对相关学科的发展起到巨大的推动作用。

本文综述了国际和我国近两年多晶衍射学科的发展状况和趋势，对目前我们在这一学科面临的发展机遇和困难与相应的对策作概略的分析。

二、多晶衍射学科的前沿和发展趋势

（一）光源和多晶衍射仪器

1. 多晶 X 射线衍射仪进展

从 20 世纪初到现在，多晶 X 射线衍射仪各方面的性能随着需求的提高得到了飞速的

发展，通过提高光源强度、使用新型光学附件（线平行汇聚光镜、双线平行汇聚光镜、线平行单色汇聚光镜、点平行汇聚光镜、单毛细管透镜等）和新型超能探测器的应用，X 射线衍射仪的制造技术已经迎来了革命性的发展。大致可以为三个阶段：

第一阶段为 1912—1920 年，期间发展的三种最初始的衍射仪，分别为 1916 年发明的德拜 - 谢乐 - 赫尔衍射仪（debye-scherrer-hull 衍射仪）、1920 年发明的西曼 - 波林衍射仪（seemann-bohlin 衍射仪）和布拉格 - 布伦塔诺衍射仪（bragg-brentano 衍射仪）。

第二阶段为 1930—1970 年，上面所述的三种衍射仪分别在光源，探测器得到了飞速的发展。其中西曼 - 波林衍射仪（Seemann-bohlin 衍射仪）在聚焦环内增加了单色器，并且采用了摄影薄膜作为探测器，大大增加了仪器的分辨功能。

第三阶段为 1980 年至今，以多晶 X 射线衍射仪采用位置敏感探测器作为新篇章的开始。最新的衍射仪使用二维位置敏感探测器可以直接探测整个德拜环，从而提高了 X 射线利用率和检测器工作效率。

根据 X 射线光源部分几何结构的不同，可以将目前的 X 射线多晶衍射仪分为两类：聚焦几何结构的衍射仪和平行几何结构的衍射仪。我们分别从三种典型的 X 射线多晶衍射仪介绍其发展历程和最新进展。

（1）具有聚焦几何结构的 X 射线衍射仪

在西曼 - 波林衍射仪（seemann-bohlin 衍射仪）的发展历程中，有三次比较大的改进：1937 年，Guinier 等人将聚焦单色器应用于西曼 - 波林衍射仪，使得衍射仪的分辨率大幅度提高；1953 年，Wassermann 和 Wiewiorosky 等人使用准时探测器替代了摄影薄膜探测器，从而分辨率进一步提高，但存在难以校准的问题；2000 年左右，Huber 公司又将成像板探测器替代了摄影薄膜探测器，使得到的衍射强度和 2θ 值数字化，具有可读性。但这种成像板的本征剩磁阻碍了其大规模商业化发展。1990 年许多科学家将西曼 - 波林衍射仪应用于多晶薄膜衍射上，拓展了其应用范围。

布拉格 - 布伦塔诺衍射仪因为其高角度分辨率和可估的仪器分辨率被广泛应用，但缺点是衍射数据的收集速度相对较慢。为此人们从提高光源功率、提高 X 射线利用率和提高检测器工作效率等三个方面作出了不懈的努力。1979 年 Göbel 等人使用线性位置敏感探测器代替了原来的点探测器，提高了衍射数据的采集速度。2002 年 Panalytical 公司引进了固态实时多条带探测器，从而在不降低衍射线分辨率的前提下，快速地完成衍射数据的收集和录谱，相比于传统的衍射仪分辨率提高了两个数量级，测试时间只是原来的 1%。

（2）非聚焦几何结构和平行聚焦几何的 X 射线衍射仪

德拜 - 谢乐 - 赫尔衍射仪因为其分辨率高和初始光源单一等优点被广泛应用。1983 年 INEL 公司将弧型位置敏感探测器应用于德拜 - 谢乐 - 赫尔衍射仪，这种衍射仪所得数据适合 Rietveld 方法解析结构。同时，弧型位置敏感探测器的应用使得数据测量速度提高，甚至在几秒钟内可以完成数据的提取，这样在变温研究中每一个温度点上图谱都可以立刻被记录下来，基于该优点这种类型的衍射仪很适合研究材料的结构动力学。这种衍射仪所需测试样品量少，是其一大优点。其不足之处在于这种探测器 1 秒钟能够接受的光子

数最大值范围仅为 1000 ~ 10000，限制了其应用于单晶或者薄膜衍射强度的测量和同步辐射光源衍射仪。为了解决这一问题，许多科学家使用一维成像板探测器替代原有的弧型位置敏感探测器，发明了一种新型的德拜 - 谢乐 - 赫尔衍射仪。1995 年在日本光子同步辐射中心建立了首台一维成像板探测器的新型的德拜 - 谢乐 - 赫尔衍射仪，随后分别在日本同步辐射源 Spring-8 和德国同步辐射源 HASYLAB 上得到了应用。

（3）两维多晶 X 射线衍射仪

1997 年 Norby 和 Hanson 等人发明了二维成像板探测器，解决了原有的探测器损失大部分强度信息的问题。Bruker 推出了二维面探测器，该探测器由正比计数器按二维排列，适合原位 X 射线衍射数据探测。

X 射线衍射仪在设备和技术方面发生了许多次革命性的改进，从光源、单色器、仪器几何，到探测器，大大提高了测试速度和数据的准确性，使得 X 射线衍射仪广泛应用于从理论到应用、从实验室到工业界、从材料到生命、从基础到前沿的研究领域，成为研究物质结构不可或缺的重要工具。此外，X 射线衍射仪在进一步的自动化、集成化等方面也取得进展：实现单一 $K_{\alpha 1}$ 出射，可以快速切换光路改变仪器几何，实现多样品自动放置，采用高线性响应、高分辨率的探测器，均以简便快速获得高质量的衍射数据为目标和发展方向。

2. X 射线光源

多晶 X 射线衍射光源有：常规的 X 射线光源、同步辐射光源和硬 X 射线波段的自由电子激光。

（1）常规的 X 射线光源

常规的 X 射线源在出射 X 射线的预调、精度和寿命等方面取得较大进展。英国 Bede 公司的微光源出射束斑可达 300 微米，X 射线的亮度也远远高于转靶的出射 X 射线的亮度，已达早期同步辐射光源的水平，因而在微区 X 射线衍射方面有较多应用。

（2）同步辐射光源

1947 年人类在电子同步加速器上首次观测到了同步辐射光，并由此命名了产生同步辐射光的科学装置。目前，同步辐射光源已经历了三代的发展。同步辐射光源的主体和最关键的部分是一台电子储存环。第一代同步辐射光源的电子储存环是为高能物理实验而设计的，只是“寄生”地利用从偏转磁铁引出的同步辐射光，故又称“兼用光源”；第二代同步辐射光源的电子储存环则是专门为使用同步辐射光而设计的，主要从偏转磁铁引出同步辐射光；第三代同步辐射光源的电子储存环对电子束发散度和大量使用插入件进行了优化设计，使电子束发散度比第二代小得多，因此同步辐射光的亮度大大提高，并可从波荡器等插入件引出高亮度、部分相干的准单色光。第三代同步辐射光源根据其光子能量覆盖区和电子储存环中电子束能量的不同，又可进一步细分为高能光源、中能光源和低能光源。凭借优良的光品质和不可替代的作用，第三代同步辐射光源已成为当今众多学科基础研究和高技术开发应用研究的最佳光源。

2010 年正式建成的上海同步辐射装置（shanghai synchrotron radiation facility，简称

SSRF），是一台先进的中能第三代同步辐射光源。上海同步辐射装置的电子储存环电子束能量为3.5GeV（35亿电子伏特），位列世界第四，比其能量高的3台高能光源分别在美国、日本、欧洲。上海同步辐射装置的建成标志着我国在该领域取得了重要进展。

（3）硬X射线波段的自由电子激光装置

2010年，美国斯坦福直线加速器中心（SLAC）的研究人员在*Nature Photonics*杂志上发文，宣布世界上第一个硬X射线波段的自由电子激光装置正式投入使用。自由电子激光是一种以相对论优质电子束为工作媒介、在周期磁场中以受激辐射方式放大短波电磁辐射的强相干光源（其"周期磁场"由波荡器产生），具有波长范围大、波长易调节、亮度高、相干性好、脉冲可超短等突出优点，尤其是高增益短波长自由电子激光，普遍被看好是下一代光源的代表，具有巨大的发展潜力和重大的应用前景。世界各科技强国均将X射线自由电子激光的研究作为重要的发展领域列入了未来科技计划中。我国政府和科学界也对此给予了高度关注，中国科学院高能物理研究所曾在1994年研制成功中红外波段的北京自由电子激光装置，在亚洲第一个实现饱和出光。中国科学院上海应用物理研究所、中国科学院高能物理研究所和中国科技大学以及北京大学已联合开展深紫外自由电子激光的前期和预制研究工作。

3. 中子源装置

先进的中子源是中子科学研究的基础。自1932年中子被发现以来，能产生高通量中子的中子源一直是科学家不断努力追求的目标。进入21世纪，美、日、欧等发达国家开始认识到能提供更高中子通量和中子利用效率的散裂中子源在现代科学技术中的重要地位，相继提出建设束流功率为兆瓦量级的散裂源。它们能产生比反应堆高上百倍的有效中子通量，和第三代同步辐射光源相辅相成，又互相不可替代地为多学科的创新研究提供了强大的研究平台。高通量的散裂中子源是当前研究用中子源的主流发展方向，发达国家把它作为提高科技创新能力的重要举措之一，正在积极建设。我国科技水平正在迅速提高，也迫切需要自己的散裂中子源这一多学科应用的大型综合性平台，为科学技术乃至经济建设的可持续发展提供强有力的支持。目前在建的散裂中子源将极大地满足这些需求。

（二）矿物研究应用进展

矿物X射线衍射分析新进展主要包括三个方面：传统X射线衍射分析方法的应用；X射线衍射新技术及其应用；新矿物发现及其结构测定。

在第一方面，矿物相的定量分析仍然是目前最受关注的方向之一。Rietveld全谱拟合法可针对一切结晶相进行定量分析，但受限于晶体结晶程度，对黏土矿物定量分析效果相对较差，而当样品中存在混层矿物时更是无法应用。针对以上问题，有学者尝试采用样品饱和处理加Rietveld全谱拟合的方法或样品饱和处理加K值法进行矿物的定量相分析。例如，对含蛭石及蛭石混层矿物的样品，可先进行钾饱和处理，使蛭石及蛭石混层矿物的（001）衍射峰统一至d（001）= 1.0nm处，然后用Rietveld全谱拟合法进行矿物相的定量

分析[1]，也可对样品先进行镁饱和处理，使蛭石及蛭石混层矿物的（001）衍射峰分离，然后运用K值法进行矿物的定量分析[2]。以往对板岩的分类和定名主要以显微镜下观察到的岩石结构构造及矿物成分为依据，但显微镜下区分细小的砂屑矿物、碳酸盐矿物和黏土矿物种类十分困难，仅利用显微鉴定技术对板岩进行分类定名常产生很大的误差。X射线粉晶衍射法既能准确鉴定出显微镜下不易区别的石英与长石细小碎屑物质和碳酸盐矿物种类，又能检测出云母、绿泥石、蒙脱石和高岭石鳞片状矿物，对岩石中矿物组分的检出率比用显微镜观察明显提高[3]。

X射线衍射新技术及其应用方面的成果引人关注。极端条件下的矿物学研究成为近年的研究热点，而高温、高压及不同气氛环境下的单晶、粉晶X射线衍射是研究极端条件下的矿物晶体结构、晶体相变等现象的不可替代的技术。例如，Matteo Alvaro等人运用高压单晶X射线衍射技术测定了无铁和含铁的两种黝帘石在不同压力下的晶体结构，发现含铁黝帘石在高压下软化，软化的原因是由于铁替换八面体中的阳离子，导致（010）方向八面体内键长压缩以及（001）方向八面体间距离压缩[4]。利用高压原位同步辐射X射线衍射技术研究地幔主要矿物橄榄石（olivine，α相）、卫思里石（wadsleyite，β相）、林伍德石（ringwoodite，γ相）及钙钛矿相（perovskite）的流变强度，发现上地幔和过渡层的矿物与下地幔矿物有非常不同的特点。橄榄石α相、β相和γ相的流变强度都对温度十分敏感，唯有橄榄石强度在相对低温时就显著减弱，在873K时，橄榄石的强度只有卫思里石的1/3。与此相反，钙钛矿相的流变强度对温度的敏感度极低。地幔主要矿物流变强度（即矿物积累应力的能力）的特征及其对温度的敏感性可以帮助解释深源地震的发生频率随深度变化的规律[5]。高强度X光源透射X射线衍射技术可用于纤维状金刚石中亚微米级矿物包裹体的研究[6]。

Julien Gasc等人研发了一种可同时原位收集样品粉晶XRD数据和声发射波数据的实验装置，借此装置研究了高温高压下蛇纹石等矿物的脱水相变等过程，所得结果有助于了解中等深源地震的触发机制[7]。W. S. Eu等人设计制造一种微型高温炉，与同步辐射XRD装置联用，原位研究钛铁矿在还原气氛下的高温相变过程[8]。

在新矿物发现及其结构测定方面，近3年来，我国申报的16种新矿物被国际矿物学会新矿物命名委员会批准[9]，其中11种完成了X射线衍射和晶体结构的测定精修：丁道衡矿（dingdaohengite-Ce）、罗布莎矿（luobusaite）、雅鲁矿（yarlongite）、藏布矿（zangboite）、曲松矿（qusongite）、汉江石（hanjiangite）、林芝矿（lingzhiite）、那曲矿（naquite）、自然钛（titanium）、羟钙烧绿石（hydroxycalciopy -rochlore）、凤城石（fengchengite）、傅铜泡石（fuxiaotuite）、铁塔菲石（ferrotaaffeite-2N2S）、何作霖矿（hezuolinite）、铁海泡石（ferrisepiolite）以及张培善矿（zhangpeishanite）[10]。其中，由我国发现的新矿物汉江石被选为“2010年度十大地质科技进展”[11]。长期以来，新矿物结构测定多采用单晶衍射方法。而随着粉晶X射线衍射结构分析技术的进步，越来越多过去无法研究的微量、粉末矿物样品的结构得到了解析，由此发现了一些新的矿物和全新的结构。例如，利用微量粉晶衍射新方法得到的衍射数据，采用Rietveld全谱拟合方法，成

功精修了新矿物罗布莎矿（β-$FeSi_2$）的晶体结构，确认了罗布莎矿的空间群为 Cmca，结构精修发现结构中 Fe 有明显的空位缺席结构特征[12]。P. S. Whitfielda 等人用粉晶衍射数据，综合运用模拟退火法、分子动力学法、体系能量最小法等方法，测定了水碳铝锶石的晶体结构[13]。运用 X 射线衍射技术，在俄罗斯发现了第一种天然准晶矿物 Icosahedrite（$Al_{63}Cu_{24}Fe_{13}$）[14]，其六维空间的晶胞参数为 a_{6D}=12.64Å，可能的空间群为 $Fm35$。

西藏罗布莎蛇绿岩型铬铁矿床中地球深部的矿物种群的发现，是我国学者对矿物学研究的又一贡献。利用微量样品粉晶衍射测试，共发现了 60 ~ 70 种该区特有的矿物种族。除金刚石外，还发现了具有形成深度表征意义的方镁铁矿、柯石英、碳硅石、硅尖晶石等高压矿物和一系列只有在还原条件下才能生成的金属元素矿物、金属互化物（通常此类矿物仅见于陨石、月岩及地外天体）。其中金属元素（Fe，Cr，Ni，Co，Ti，W）与硅和碳形成的硅化物和碳化物特别丰富。该区矿物群体的成因问题已引起国内外学者的巨大兴趣，目前初步推断它们是通过地幔柱通道由深部上升至蛇绿岩后被捕掳并冷却结晶而成。

（三）薄膜 X 射线衍射研究进展

薄膜材料是重要的低维材料，因其具有不同于三维体材料的独特性质而被广泛应用于现代科学技术与国民经济的各个重要领域，如航空、航天、医药、能源、交通、通信、信息、微电子、光电子等。新材料的研究与开发，往往起始于这种新材料的薄膜合成与制备。如今，薄膜材料正在向综合型、智能型、复合型、环境友好型、节能长寿型以及纳米化方向发展，必将为整个材料的发展起到推动和促进作用。其中，薄膜材料结构表征是薄膜材料研究的重要内容，作为表征薄膜材料结构的手段，X 射线衍射和散射技术具有独特的优势，可以无损检测薄膜的结构及变化、界面与表面状态、界面成分扩散、应力状态、厚度等。另外，随着同步辐射技术的应用，高亮度、宽频谱、高偏振性、高时间分辨率的 X 射线源使薄膜材料结构表征越上了一个新台阶[15]。

具有特殊能带结构半导体薄膜材料与器件的研制对微电子和光电子及相关的高新技术领域发展至关重要。半导体外延膜、量子点、量子阱、超硬多层膜、磁性多层膜、软物质薄膜等的微观结构及其表面形貌、成分、厚度、应力分布、表面、界面状态等的调控与剪裁直接影响着材料的性质及器件的性能，而 X 射线成为表征上述结构及其相关信息必不可少的重要技术手段。

对于量子阱结构或多量子阱结构，通过 X 射线衍射摇摆曲线衍射结果的分析，并与理论模拟相结合，可以给出对结构实现有效控制的最佳技术途径。对于功能薄膜材料，通过 X 射线衍射技术建立薄膜厚度与应力之间的关系，可以实现薄膜的功能优化，如巨磁阻薄膜则可通过薄膜的厚度与应力的调控实现磁阻的最大化。X 射线掠入射衍射是准确反映薄膜材料的结构及其完整性的重要手段，利用这一技术，可以有效控制外延生长量子点的应力和组分，为其实际应用奠定了基础。X 射线镜面反射对薄膜沿界面法向方向的电子密度分布十分敏感，对薄膜、尤其是多层膜界面研究特别有效。郑伟涛等人[16]研究发现，对于多层膜 NbN/W_2N，当多层膜的周期较小时会在界面处形成相干区，使界面应力降低，

硬度增强。利用 X 射线反射和 X 射线漫散射，李明[17]等人对液体薄膜、液晶膜、聚合物膜等软物质膜的界面特征进行了研究，发现蛋白质或其他生物分子可以在水溶液的界面上排列，因而可以用 X 射线表征其结构；在固体支撑的磷脂酸膜对 X 射线的散射信号中，X 射线镜面反射在低 q_z 区占主导地位，而在高 q_z 区则 X 射线漫散射占主导地位；通过不同层数硬脂酸镉 LB 膜及衬底的 X 射线漫散射研究，确立了随着沉积层数增加膜的起伏所呈现的标度行为，即膜的生长动力学行为。上述研究拓展了软物质的有效表征。

同步辐射等新一代 X 射线光源的使用，使薄膜结构的 X 射线分析跃上了一个新高度。最近，美国科学家 Collins 等人[18]采用同步辐射衍射光谱技术，实现了非结晶但取向有序的有机薄膜的表征（图 1）。有机薄膜中的分子取向对其力学、化学、光学和电子结构产生至关重要的影响。以往只有当样品显示出足够的结晶性质时，对软物质中分子级别的取向表征才有能可能。Collins 等人发现由分子轨道产生的极化软 X 射线共振散射则不受结晶性的限制，可用于探测尺寸在 10nm 尺度的分子取向。他们首先将这一技术用于高结晶度小分子薄膜，随后利用这一技术的高灵敏性探讨了聚合物晶体管中液体 – 结晶有序性对电荷转移的影响。他们研究了聚合物有机太阳能电池的非晶畴的各向异性，发现在畴界处的相互作用使它们在基体相中定向排列。这一定向排列可能在光电转化过程中起到重要作用。散射各向异性的能量和与 q 的相关性可用于识别畴中的成分和取向有序程度。

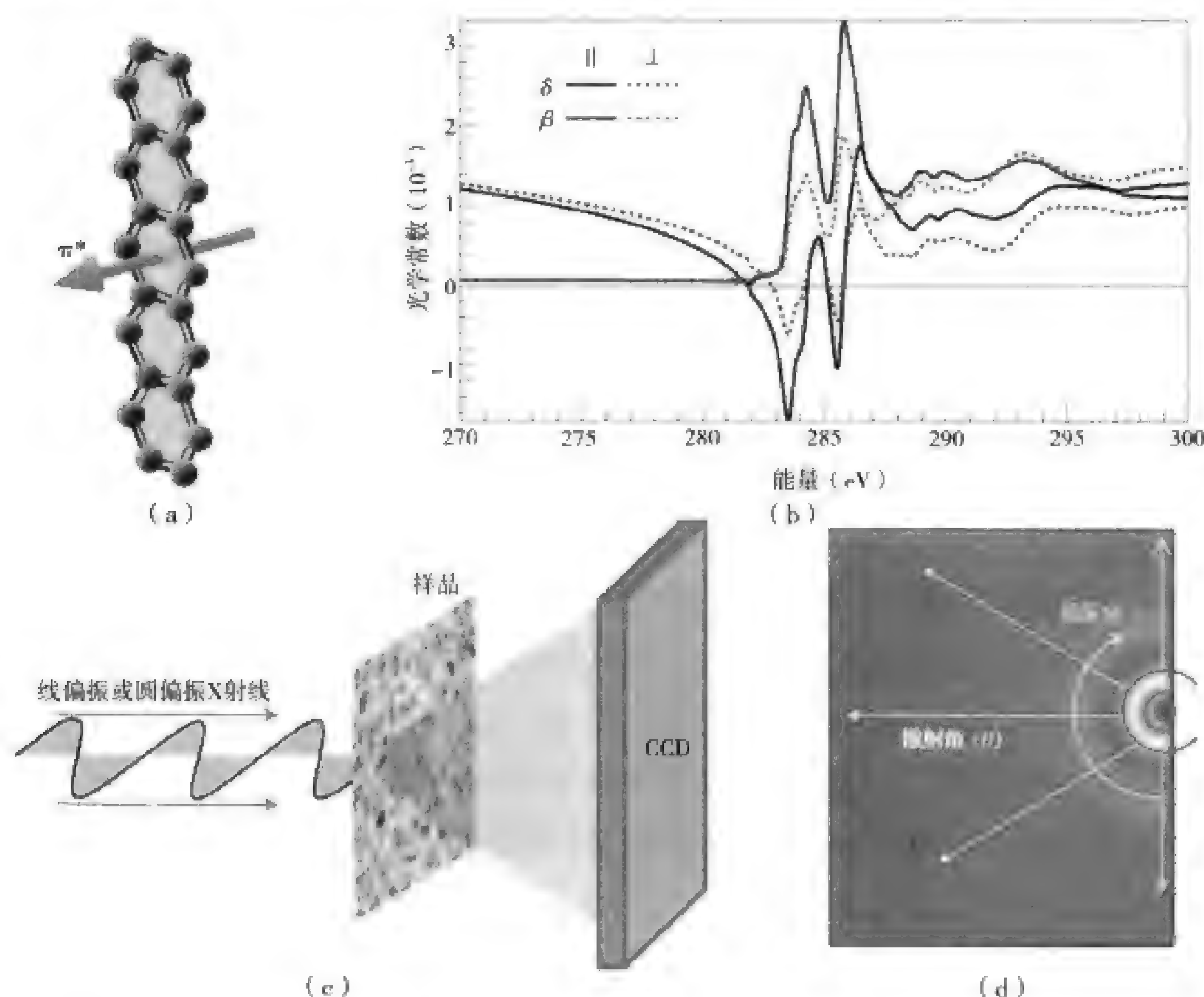


图 1　非结晶但取向有序的有机薄膜的表征原理

（a）分子取向对 X 射线的作用；（b）极化软 X 射线共振散射数据；（c）实验装置示意图；（d）共振散射角与偏振角关系

近年来，国内外科研工作者应用同步辐射 X 射线异常散射方法在电化学储能领域进行了一些开创性研究工作。例如，利用共振异常散射方法研究电化学氧化过程电极表面金属原子的价态变化、电化学腐蚀电极表面的反应过程、金属离子在电解质和矿物表面间形成的界面特性等。国际上第三代光源都在积极开展固液界面研究方法及相关原位平台建设。例如，APS 光源的 6-ID-B、11-ID-D、12-BM-B。目前，我国在北京同步辐射装置上开展了实验技术与异常反射技术相类似的晶体衍射异常精细结构谱（DAFS）研究。在固液界面结构表征领域，物理所李明课题组已经尝试在北京同步辐射装置利用 X 射线散射技术开展了相关研究工作，并发展了可用于固液界面反射实验的样品环境装置。但是，总体来说，国内针对固液界面的工作还比较少，而且缺乏系统性，这主要是受限于同步辐射平台和实验技术的发展：一方面是缺乏固液界面的研究平台，固液界面研究对于光源本身性能要求很高，需要高通量以穿透一定厚度的电解液，高准直和高能量分辨以达到高 Q 值分辨；另一方面由于缺少高端研究领域项目的带动，导致异常散射技术的发展比较缓慢。期待在不远的将来，我国同步辐射异常散射技术将有长足进步。

另外，值得一提的是扫描透射 X 射线显微技术（STXM），它是近年在第三代同步辐射光源上发展起来的一种新型 X 射线显微技术。与传统的显微技术相比，STXM 同时具有谱学分辨和空间显微的功能，为薄膜材料的化学组成、原子键合与结构分析表征提供了更为准确和清晰的一种技术手段。在美国，这一技术已经相当成熟并得到广泛应用。例如，美国布鲁克海文国家实验室（BNL）的国家同步辐射光源（NSLS）X-1A 线束站已经实现三种 STXM 测试：① 最常使用的 X1AOS，主要在碳吸收边能量附近运行（280 ~ 310eV）；② 一般用户使用的 X1AIS，主要在氧吸收边能量附近运行（520 ~ 560eV）；③ 可使测试样品保持在低温以减少辐射损害的 X1AIC。目前，我国上海光源首批建设线站也已实现了 STXM 功能并对用户开放。该实验站的谱学研究范围为 250 ~ 2000eV，可以覆盖大多数重要元素的吸收边。在国外，已有有关利用 STXM 对薄膜材料进行表征研究的大量报道。例如，美国的 Schultz 等人[19] 利用 STXM，结合密度泛函第一原理计算，在《自然－通讯》杂志上给出了石墨烯的局域电子结构和掺杂区域的图像信息。利用 STXM 和 X 射线吸收光谱（XANES），加拿大的 Regier 等人[20] 研究了 Co_3O_4/ 石墨烯超级电容器电极材料的电子结构、晶体结构及与电解液的化学作用等情况，揭示了化学活性位所在位置和 Co_3O_4 的氧化还原机制。这一研究将为高能量密度、高功率密度超级电容器电极材料的设计与研制提供指导和帮助。然而在我国，直到目前为止，利用 STXM 技术手段表征薄膜的电子结构、掺杂、化学组成、化学键合等研究还鲜有报道。相信随着我国上海光源首批建设线站 STXM 功能的不断拓展及对用户的适度开放，我国在这一领域的研究一定会奋起直追并一定会有所作为。

（四）粉晶衍射测定应力织构方面

传统织构测量是基于 X 射线衍射技术的极图测量，通过一种球谐变换获得织构的定量表达即三维取向分布函数（crystallographic orientation distribution function，CODF）。背散

射电子（EBSP）取向的出现，使微取向或微织构测量快速进展，对晶体材料织构的研究推动巨大。但目前为止，同时准确获得织构与宏观/微观应力的信息，仍然依赖于X射线衍射或中子衍射技术。基于同步辐射源的X射线衍射技术及中子衍射技术，对包括应力与织构测量在内的金属材料各种处理过程中微观结构单元的演化研究具有重大推动作用。21世纪美国与欧洲竞先发展的基于同步辐射源的X射线衍射技术中，一种以单色高能X射线衍射为研究手段，可以追踪形变与相变过程中单个晶粒随应力、时间（秒级分辨）变化的取向与应力演化；另一种以白色X射线微束衍射为研究手段，可以在真实空间亚微米尺度追踪形变与相变过程中单个晶粒随应力变化的取向与应力变化。这种先进的同步辐射X射线衍射技术，为解决结构与功能材料包括多相材料在内的各类微观应力、弹性应变的准确测量表征奠定基础。而中子衍射在解决大型关键部件（如航空用涡轮盘、叶片及铝合金厚板等）及所用材料应力分布方面有明显优势。

近年来，国内利用中子或同步辐射衍射技术研究关键工程部件材料取得一定的进展，利用同步辐射衍射技术研究功能材料特殊性能方面取得重大突破，特别是研究大型构件中子衍射应力织构测量装置已经建成，为开展具有我国自主特色的研究奠定了基础。在此领域的主要进展包括：

1. 关键工程部件材料应力测量

镍基单晶高温合金由于具有优异的综合性能而成为先进航空发动机和重型地面燃机涡轮叶片的首选材料。它长期在高温、高压以及腐蚀、氧化等极端复杂和恶劣环境下服役，面临着蠕变、低周疲劳和高温腐蚀等多种失效方式。单晶高温合金的力学行为研究，特别是残余应力测量，有助于揭示其服役过程中失效行为，为预测新型镍基单晶高温合金在真实服役状态下的服役寿命奠定理论基础。近期，利用中子衍射详细研究了热处理工艺对镍基单晶高温合金点阵畸变、错配度和取向差的影响，获取了镍基单晶高温合金的基体和沉淀相超晶格的二维中子衍射图（图2），并发现沉淀相的畸变和剪应力与其在热处理过程中的形貌和变形有关，而二维衍射测定的沉淀相取向差（约1.8°）取决于两相界面处的位错距离。

另一个研究成果是利用高能同步辐射X射线衍射技术，对镍基单晶高温合金室温变形过程中的微观力学行为进行了详细地研究。通过分析合金中两相的晶格常数、错配度随应力的变化，发现室温下 γ 相先屈服，塑性变形后两相衍射峰的半高宽减小，两相的共格匹配关系被相界面上聚集的位错破坏，共格应变减小、相间错配应力重新分配。通过“位错-错配度”模型的建立，合理地解释了两相共格应变的变化，直接表征了共格应变与半高宽、错配度的定量关系。此外，还利用中子衍射技术研究了铝合金形变过程中产生的多尺度应力分布，利用介观模型解释了这种不均匀应力分布的起因。

2. 功能材料超弹性研究的重大突破

自由态纳米线具有超高强度和超大弹性应变（4%～7%），然而，以往报道的复合材料中的纳米线失去其本征力学性能，使其大块复合材料不具备超常性能，已被喻为“死亡

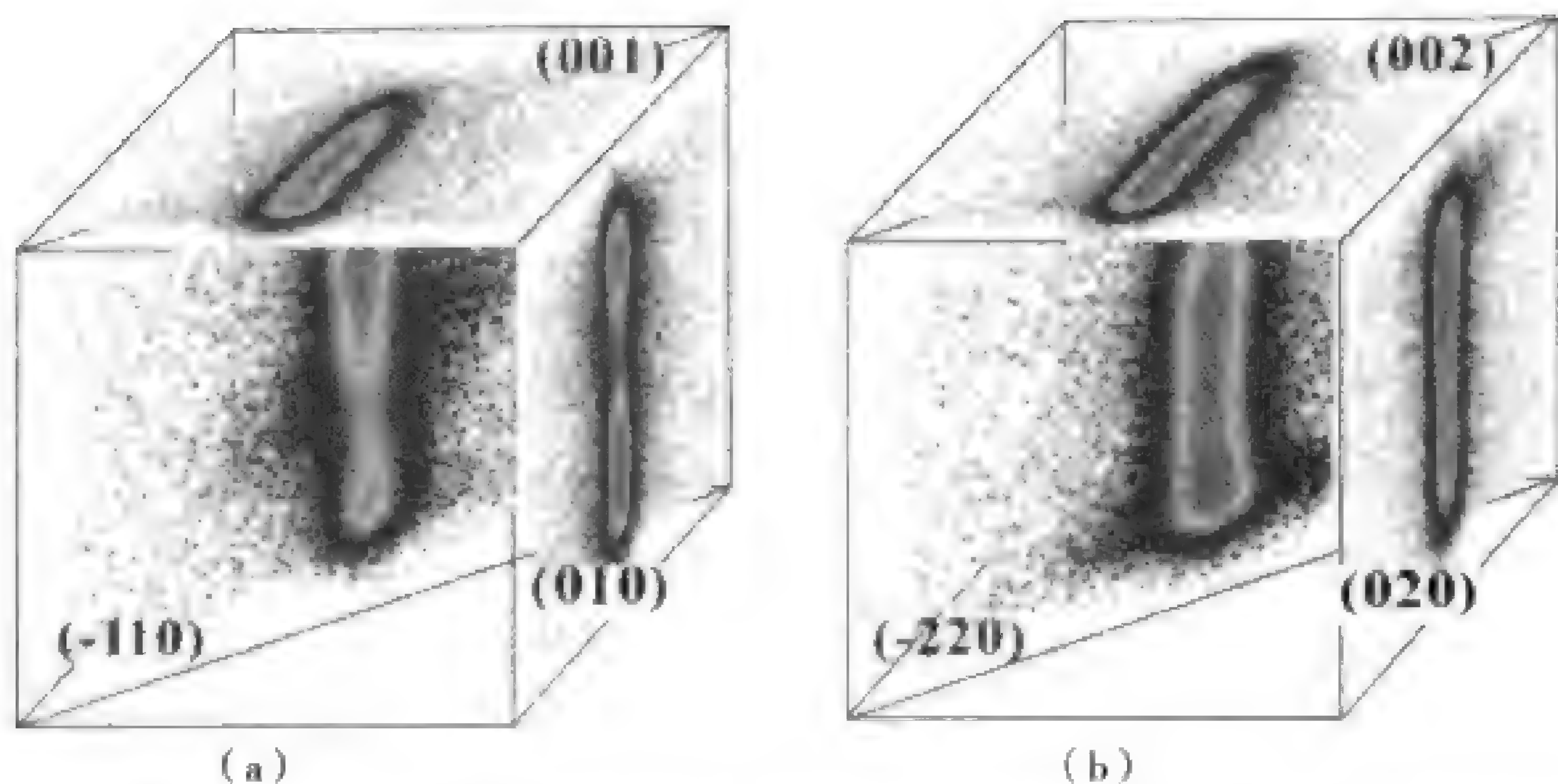


图2 镍基单晶高温合金的沉淀相超晶格（a）和基体（b）的二维中子衍射图

之谷”。对位错滑移型金属基体与纳米线界面在受载过程中形成原子尺度高应力集中，而导致纳米线失去本征力学性能的推测，石油大学崔立山教授的研究组提出采用点阵切变变形基体使其在受载过程中形成柔载界面猜想，有希望复合材料中纳米线能够体现本征力学性能。为证实上述猜想，他们采用 Nb-NiTi 的共晶相变及常规冶金方法，制备了 Nb 纳米线 /NiTi 记忆合金原位复合材料，利用原位高能 X 射线衍射技术（图 3），在国际上首次证实采用柔载界面可实现应力诱发马氏体相变基体中纳米线的本征力学性能，跨越了“死亡之谷”。基于柔载界面可使复合材料中纳米线本征力学性能实现的重要突破，通过纳米线超大弹性应变与母相态 NiTi 基体相变（点阵切变）应变匹配的设计，使大块 Nb 纳米线 /

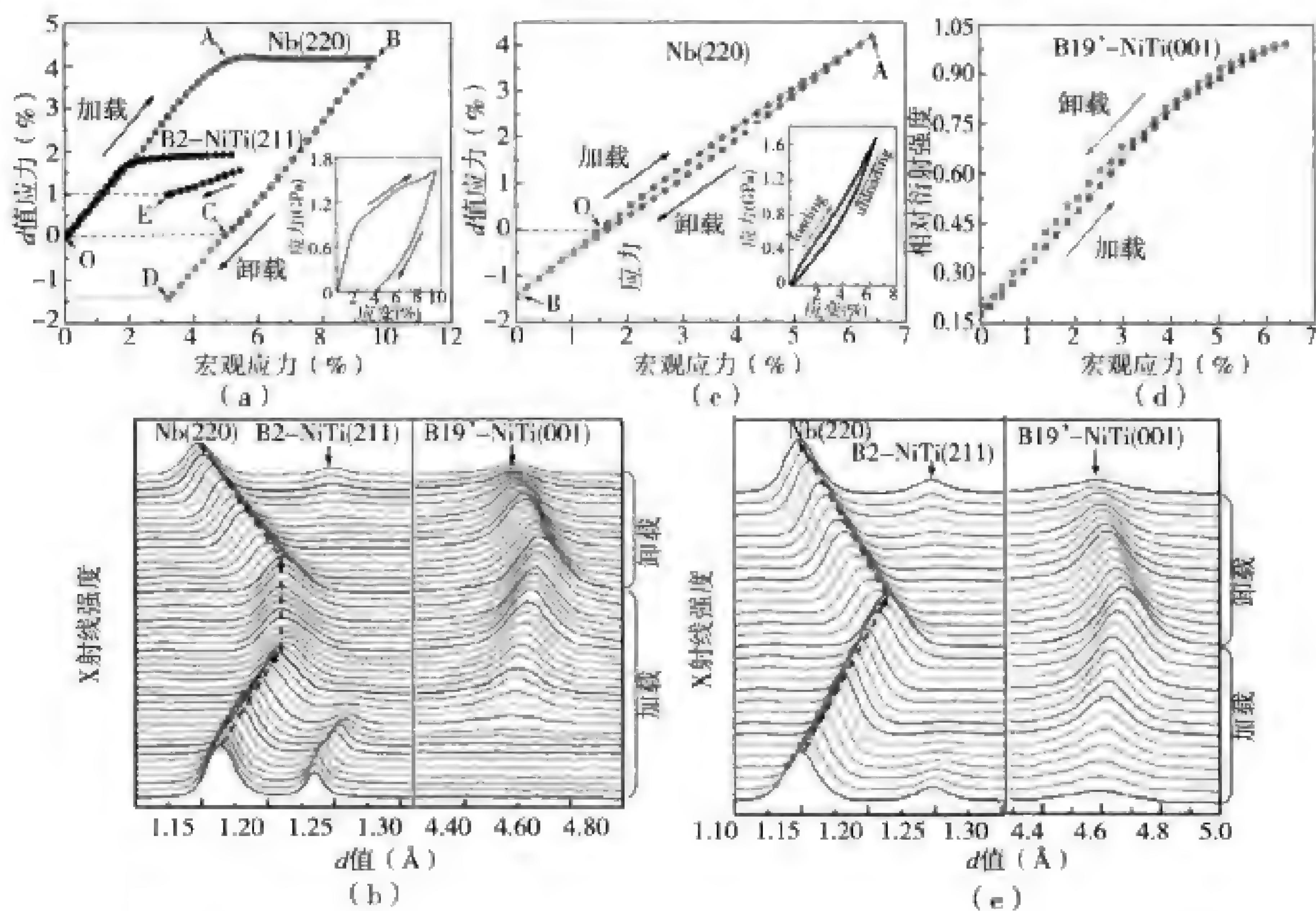


图3 多晶衍射技术证实纳米线与形状记忆合金间存在巨大的残余应力

（a）B2-NiTi 样品不同条件下的宏观应力及（b）X 射线衍射数据对应关系，（c）处理后该样品的应力特性、（d）衍射强度与宏观应力及（e）衍射强度与 *d* 值的对应关系

NiTi SMA 复合材料呈现优异结构与功能特性，其中，弹性应变超过 6%，弹性模量约为 26 GPa，屈服强度高达 1.65 GPa，阻尼性能高达 0.05，填补了传统三大类材料（金属、陶瓷及高分子材料）力学性能的空白区。该成果在国际上很快引起轰动。

合金超弹性研究的一个重要的科学问题是超弹性行为与微观结构基元关联性。通过对铁弹体或马氏体材料大量掺杂会导致一个全新的物理状态—应变玻璃状态的存在，即冻结的应变矩短程有序而长程无序的点阵应变状态。这一新状态可导致奇异的超弹性行为。在 NiFeGa 铁磁形状记忆合金中通过大量掺杂 Co 元素（Co 含量原子比超过 10%），获得铁磁应变玻璃态。在其多晶中发现不同于传统形状记忆合金的准线性超弹性效应。近期，研究者利用同步辐射高能 X 射线与中子衍射技术原位研究了具有应变玻璃态的 NiFeGaCo 合金超弹性行为，揭示出应力诱发 NiFeGaCo（Co 含量大于 12% 原子百分比）合金相变时，母相存在一个不均匀的长程应力场。另外，利用同步辐射高能 X 射线的漫散射技术，解决一个困扰材料界多年的一个难题——“口香糖”金属（gum metal）的超弹性机制。“口香糖”金属是以 Ti、Nb 为主并含有一定含量 O 元素的金属固溶体，其具有奇特的力学性能（包括高强度、低弹性模量、高断裂韧性、非对称性拉压性能），挑战了传统金属的力学行为。近年来，这种合金的形变物理机制争议较大。王沿东研究组利用高能 X 射线的漫散射技术（图 4），

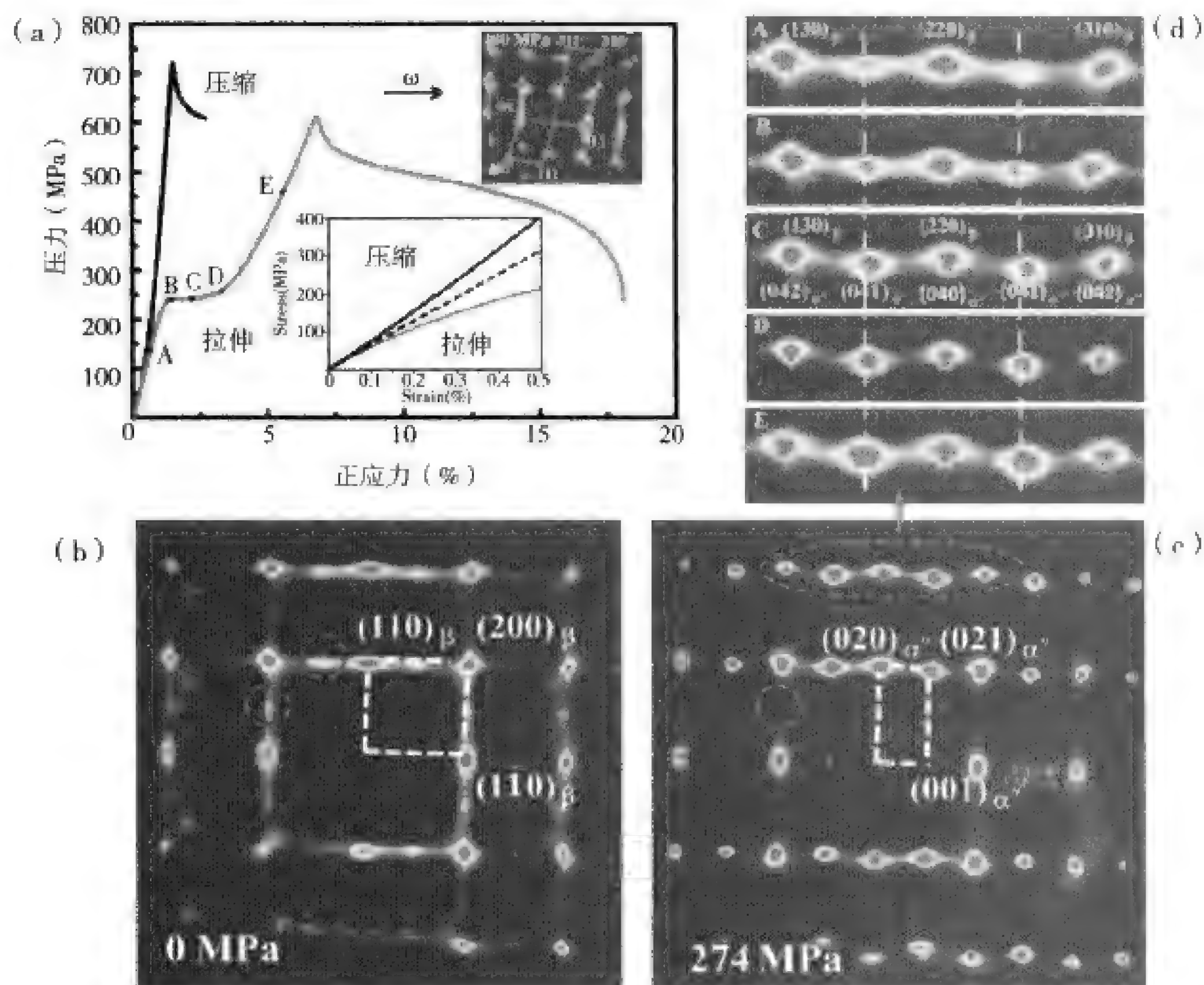


图 4 高能 X 射线漫散射技术研究“口香糖”Ti-24Nb-4Zr-8Sn-0.10O 单晶合金变形行为（沿［110］方向拉伸）

（a）拉伸与压缩形变模式下应力—应变曲线（非对称拉压力学行为）；（b）、（c）0MPa 与 274MPa 的拉伸应力下单晶二维漫散射图；（d）在不同应力（对应于图 a 中标示的应力状态）作用下漫散射斑的详细变化

证实“口香糖”金属的奇特力学行为起源于一种新的形变机制，即应力作用下纳米应变畴转动与双相受限（纳米）马氏体相转变。这种受限马氏体相转变应该属于应变玻璃转变的一种方式。

3. 中子衍射应力织构测量的进展

目前为止，我国在建的有三个专门的中子与织构应力测量装置，分别建在中国原子能院的中国先进研究堆（CARR）与中国工程物理研究院核物理与化学研究所的反应堆上。中国工程物理研究院核物理与化学研究所的中子衍射应力分析装置（RSND）于2012年8月份完成安装调试，9月3日在国内首次获得过盈配合铝合金套筒三维应力分布数据，初步测试结果表明精度水平与澳大利亚ANSTO的Kowari装置相当。RSND装置主要参数指标可达国际先进水平，其技术特点如下：样品台承重500kg，0.5m升降范围，单色器—样品台—探测器气垫模式联动、距离可调，适应多种尺寸和形状工程部件的应力检测；波长0.12 ~ 0.28nm连续可调，满足不同种类材料的多种晶面测量需求；样品定位综合使用光学相机和激光定位系统，实验过程可视化、宜操作。

中国先进研究堆（CARR）有中子残余应力衍射仪（RSD）与织构衍射仪（NTD）。目前这两台谱仪已完成建造并于2012年8月进行了带束调试，相继成功获取衍射图谱及织构极图。这三台谱仪的建成将为我国工业、核工业、航空航天以及军用等国家重大基础研究及应用需求提供先进的技术方法和支撑手段。

（五）在相图测定方面

相图是材料科学的重要基础，它对于材料的合成工艺，性能的改善，以及新材料的探索都有着十分重要的指导意义。粉晶衍射在相图的测定中主要有两种应用，一个是对结晶相的辨认，另一个为固态下多相边界的标定[21]。目前用于相图分析的粉末衍射手段主要有X射线衍射、同步辐射、中子衍射。

X射线衍射是相图测定的主要手段。用X光照射样品时，不同种类的结晶相将具有不同的反射图样，由结晶的反射特性图样，可以分辨出结晶的种类，即使结晶的种类完全相同，只是晶格的大小不同，也可以由这种测试方法加以分辨。晶格常数（lattice constants）的测量可用于决定固溶线与其他双成分区域的边界，这种方法主要基于不同成分固溶体具有不同的晶格，在人们以X光进行探测时不难发现，合金在α相时，随着成分的不同，样品的晶格常数将逐次改变。而到达α＋β相后，各相的晶格常数将维持在常数。晶格保持常数的原因，在于当双相时无论任何温度下，α相的成分都保持不变（即变态点的成分）。假设α相的晶格常数将随着温度而变，那么当测定α＋β相中α相的晶格常数时，不难发现其变化。将α＋β合金，在一系列温度做热处理，然后测量晶格常数，即可获得一系列固溶线上的标样点，这种方法简单而且精确，可有效地用于多成分相图上。

常温常压下的 X 射线粉末衍射适用于静态法测定相图。在所需要的温度恒温达到平衡后淬炼到室温，可用于测定固态的相关系和固溶线。由于每一个物相都具有自己特定的 X 射线衍射花样，对于两相或多相试样，其 X 射线衍射图谱是两相或多相衍射花样的叠加。当固态试样不能用高温恒温后淬炼的方法获得高温下相的状态时，则必须用动态法研究其相关系。X 射线高温衍射仪可用来测定液相线、固相线和相变温度。我国从 20 世纪 50 年代开始进行 X 射线测定相图的研究，对大量相图进行了研究并发表了很多重要成果。其间创立的利用晶格常数来测定相图中固溶线的方法，在应用 X 射线多晶粉末法研究晶体结构和合金相图方面有卓越贡献[22]。

相比 X 射线衍射技术，同步辐射光谱连续且范围宽辐射强度高，准直度好，偏振度高。而中子衍射与两者的不同之处源于其不与物质中的电子而是原子核发生相互作用，对同一元素，中子能够区分不同的同位素。另外，通过磁衍射的分析可以定出磁性材料点阵中磁性原子的磁矩大小和取向，因此，同步辐射和中子衍射在相图测定方面也扮演着重要的作用。

近年来，在相图测定方面，国内外取得诸多进展。举例如下：

A_xFe_2-ySe_2（A=Cs，Rb，Tl/Rb，Tl/K）系列超导体，由于其特殊的电子结构，成为近年来超导研究的热点。然而，由于其主相是一个铁空位有序的反铁磁相，仅含有少量的超导相，因此对其超导相的指认一直存在争议。除 30 K 超导转变以外，44 K 超导转变也时常在部分样品中被观察到，使问题更为复杂化。中国科学院陈小龙研究员等人利用新的液氨法工艺，在低温下制备出该体系的两个超导单相，通过粉末 XRD 衍射得到产物晶格常数 c 随钾名义含量的变化趋势图，再结合物性表征，证明钾插层 FeSe 化合物中至少存在两个具有完整 FeSe 层的 $ThCr_2Si_2$ 结构超导相：$K_{0.3}Fe_2Se_2(NH_3)_{0.47}$ 对应于 44 K 相，$K_{0.6}Fe_2Se_2(NH_3)_{0.37}$ 对应于 30 K 相，其超导转变温度主要取决于钾的含量（图 5）。其亮点在于 $K_xFe_2Se_2$ 体系超导相随钾掺杂量的变化不连续，不同于铜基或铁砷基超导体呈现的“dome”形状。该工作澄清了钾铁硒体系中超导相的成分和结构，为今后进一步的研究奠定了基础[23]。

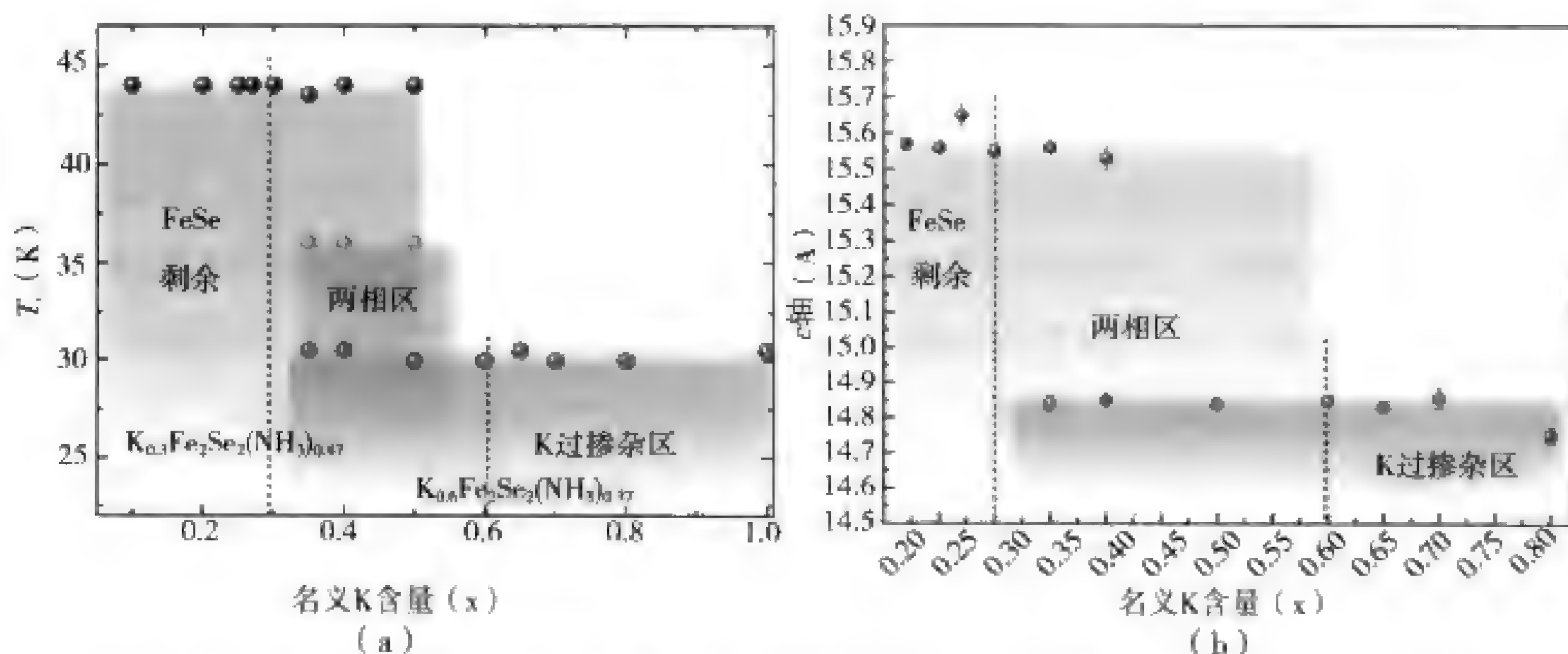


图 5 $K_xFe_2Se_2(NH_3)_y$ 超导体相图，随 K 含量变化的（a）超导电性相图与（b）结构转变相图

Dy-Fe-Al 体系由于其潜在的永磁性和磁制冷应用而受到广泛关注，中国科学院物理研究所梁敬魁院士等人最近利用 X 射线粉末衍射技术并归纳前人结果得到该体系有 5 个三元化合物、10 个二元化合物、21 个三相区[24]。该相图的获得对进一步研究 Dy-Fe-Al 体系具有指导性意义。

硼化合物被广泛用于半导体材料、超硬材料、化学增强剂和超导材料。但其在温度和压力下的相图从 1909 年硼单质首次被合成后的一百年时间里不为人所知。2011 年德国拜罗伊特大学 Gleb Parakhonskiy 等人通过在 3 ~ 14 GPa 压力下，1073 ~ 2423 K 的温度范围内的 XRD 并结合 TEM 等测试手段，成功解决了这一问题（图 6）[25]。

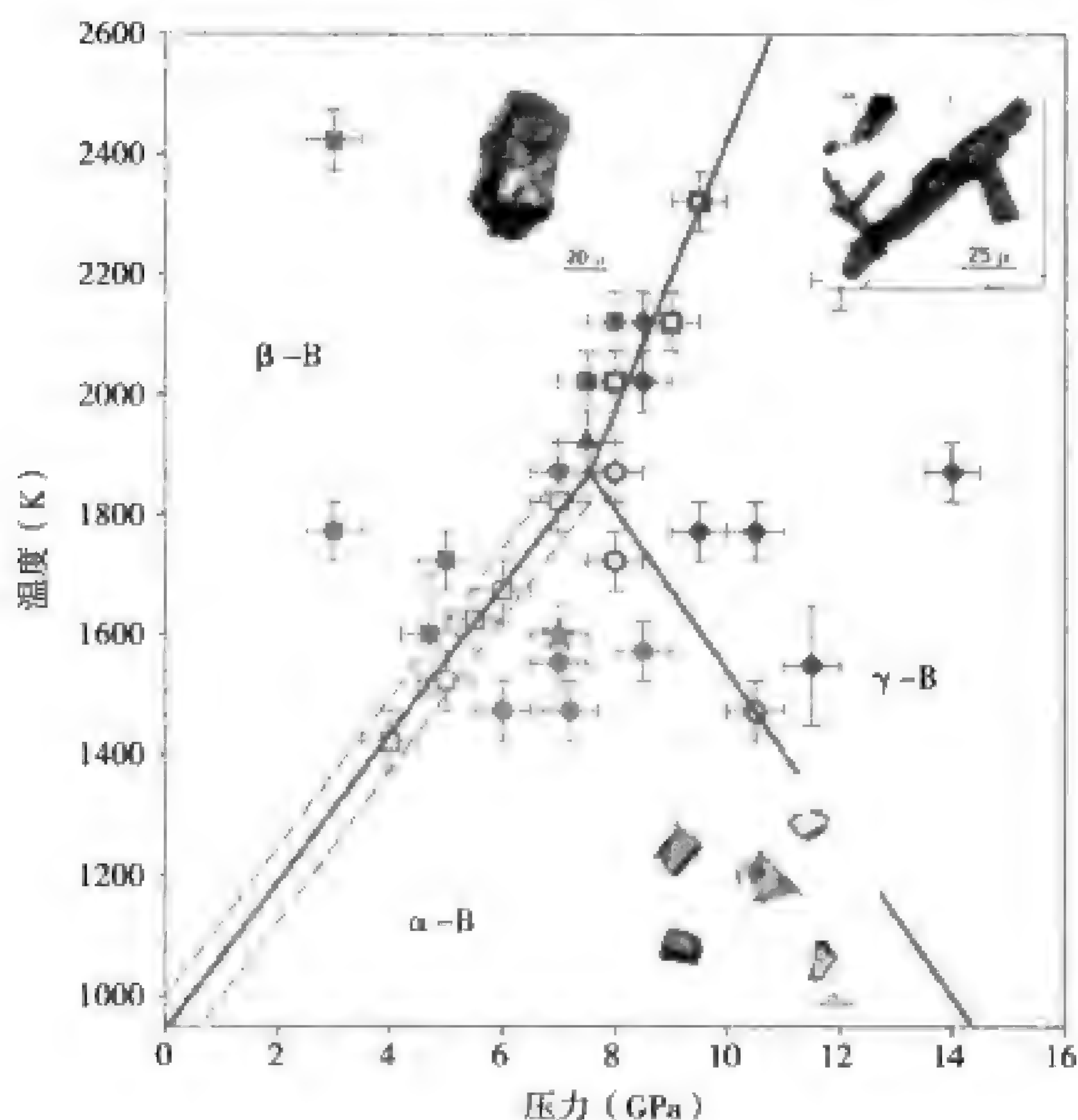


图 6　多晶衍射在硼单质相图测定中的应用

（六）多晶数据结构解析进展

X 射线衍射法测定晶体结构是人们认识物质微观结构的最重要的途径和权威方法之一。通过测定晶体结构，可以在原子分辨水平上了解晶体中原子的三维空间排列，获得有关键长、键角、扭角、分子构型和构象等大量微观信息并研究其规律，从而进一步阐明物质的性质，为化学、物理学、材料科学、生命科学等学科的发展提供基础。

1. 在常规无机材料体系中的应用进展

作为晶体结构测定的常规手段，X 射线单晶结构分析常常受到样品的制约[26]。原因是在功能材料探索中，新化合物通常以多晶形式出现。而多晶法粉末解析技术（structure

determination by powder diffraction）则是在人们对功能晶体研究的过程中，随着对结构解析认识的深入和计算机技术的进步而逐渐发展起来的，并已成为结构解析的重要方法之一。近年来，多晶衍射结构解析运用于很多重要材料体系，促进了相关研究的快速深入发展。此外，粉末样品可进行高低温、强电磁场、高压等极端条件下的实验，为了解物质随温度和外压的结构变化并进一步理解其性质性能提供了有力的支持。

由粉末数据从头开始解析晶体结构（*ab initial* SDPD）的方法已发展成为结构解析的重要方法[27]。国内如陈小龙、林建华等人[28, 29]较早的将该方法应用于硼酸盐领域，解析出了一系列组成多样、系列化合物的结构。近期，陈小龙等首次在常压下制备出了具有Edge-sharing构型的硼酸盐晶体 $KZnB_3O_6$，并通过粉末衍射等手段系统研究了其硼氧基团共边构型的稳定性（图7），该发现扩展了人们对硼酸盐结构化学规律的认识[30]。同时，随着更高精度粉末衍射数据的获得，粉末衍射结构表征可用来获得很多传统上难以由实验手段检测的结构信息，比如在硼酸盐荧光材料的研究中，常用的电子顺磁共振（EPR）谱难以明确掺杂原子的具体位置及占位率等，近期武莉等人通过粉末结构精修，明确了 $KSr_4(BO_3)_3$ 中掺杂离子所占据的具体格位及实际掺杂量[31]。

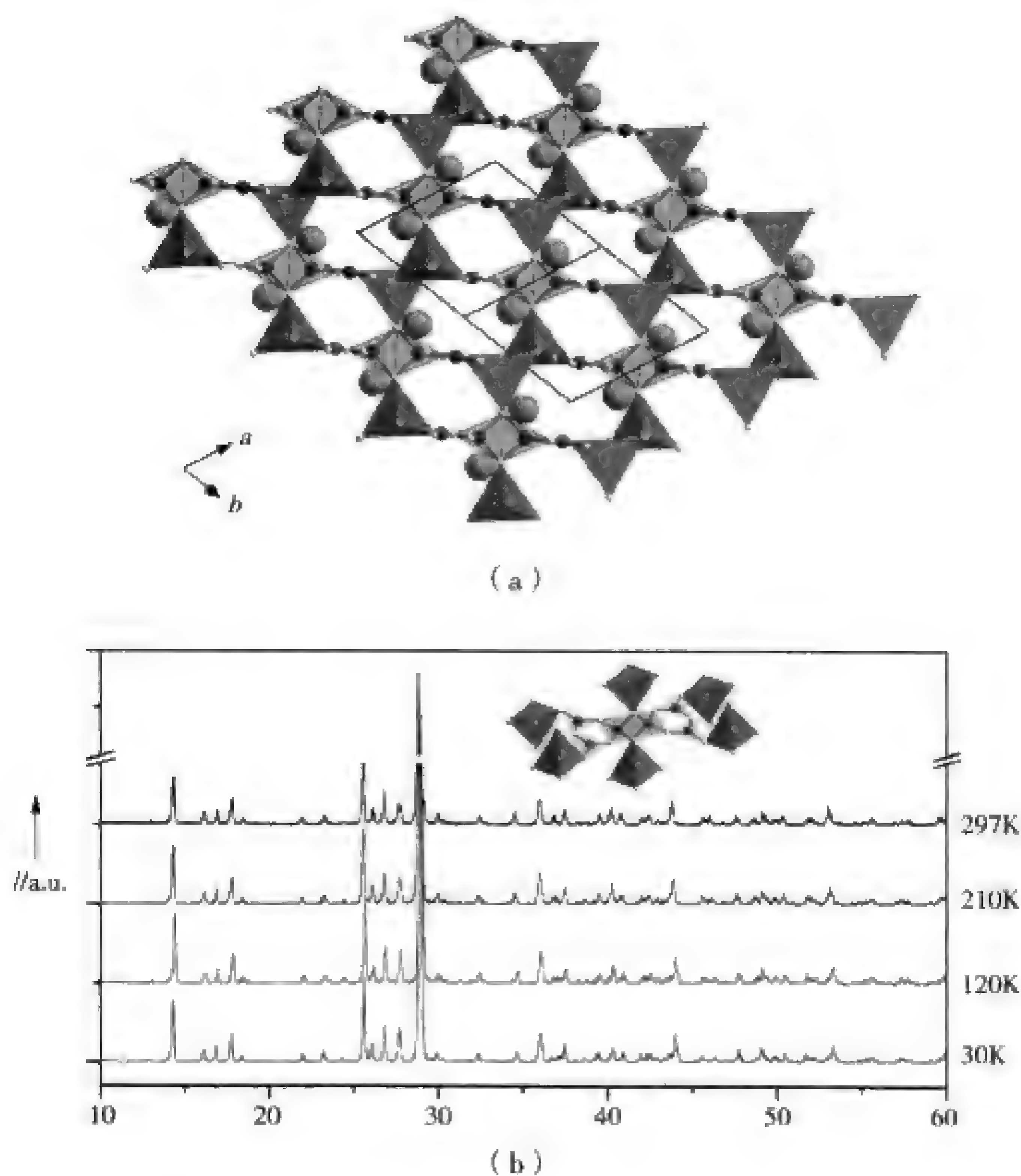


图7　硼氧基团共边晶体 $KZnB_3O_6$

（a）结构图投影；（b）变温粉末衍射图

2. X 射线与中子衍射联合分析

X 射线衍射与中子衍射相结合，已经成为物质科学研究和新材料研发的重要方法。由于光子和中子与原子作用的机理不同，将二者结合用于物质科学的研究，可以深入探索物质结构的信息。X 射线是与物质中的电子发生作用，各种元素的散射能力与原子序数近似成平方正比关系，因此衍射强度中轻、重原子的贡献差别较大，影响到轻原子位置的准确确定；而相邻原子的散射能力差别较小，在结构中的分布难以被区分；另外，X 射线是中性的光子，对物质的磁结构不敏感。而这些不足，可以由中子衍射得到弥补。中子不带电、能量低、有磁矩、穿透性强、无破坏性，利用中子衍射技术，可分辨轻元素（如 H、B、C 等）、同位素（如 ^{1}H 和 ^{2}H 等）和近邻元素（如 Mn 和 Fe），同时不仅可研究物质的晶体结构，还可给出其磁结构的信息[32]。1949 年 Shull 用中子衍射证明了 MnO 反铁磁结构的存在[33]，并于 1994 年获诺贝尔物理学奖。20 世纪 80 年代在铜系高温超导体研究中，美国 Argonne 国家实验室的研究人员利用中子衍射技术发现了超导相 $La_{2-x}Ba_xCuO_4$、$YBa_2Cu_3O_{7-\delta}$ 结构的基本特征，这些结果不仅对认识超导现象的本质起到关键作用，也为高温超导体的后续研究给出了有价值的预测。

铁基超导体是一类重要的高温超导材料，而多晶衍射在推动该领域的研究中起到了至关重要的作用。其应用主要表现在对大量超导材料晶体结构的确定、结构相变研究、磁结构确定、晶体结构与超导电性之间的关系研究以及超结构的表征等五个方面。由于大部分铁基超导体都不太容易获得高质量单晶，所以在结构表征方面，多晶衍射起到了主导性作用。对于以 LaOFeAs 为代表的“1111”型、以 $BaFe_2As_2$ 为代表的“122”型；以 LiFeAs 为代表的“111”型、以 FeSe 代表的“11”型和以 $K_{0.8}Fe_2Se_2$ 为代表的“FeSe-122”型等诸多铁基超导体，其物相和结构表征最初都是由多晶衍射完成，这在很大程度上加速了超导研究的发展。例如，陈小龙等人率先使用粉末 X 射线衍射确认了 $K_{0.8}Fe_2Se_2$ 超导体的平均结构[34]，随后鲍威及其合作者快速跟进，通过粉末中子衍射发现了该超导体中由 Fe 空位有序化引起的超结构及在此超结构基础上诱导的反铁磁有序结构等。戴鹏程和他的合作者通过粉末中子衍射研究了 LaOFeAs 和 $LaO_{0.92}F_{0.08}FeAs$ 的结构随温度的变化，发现化学掺杂有效抑制了低温下的结构相变。黄清镇等人通过中子多晶衍射，确定了“1111”型和“122”型的铁基超导体的母体基态是一类巡游电子反铁磁不良导体，其磁结构都为共线型的反铁磁结构，等等。

在其他材料体系，杨金波等在磁性材料结构与磁结构分析[35, 36]、邢献然等在钛酸铅基负热膨胀材料体系结构与性质的关系研究中取得了一系列的重要进展，提出了负热膨胀成因源于“铁电热致收缩”的观点[37-39]。在利用 X 射线联合中子衍射方法开展新型化合物的结构分析中，林建华等在稀土—过渡—主族金属复合氧化物、硼铝酸盐、稀土硼酸盐等体系均取得了一些研究结果：解析了新型三方层状钙钛矿衍生化合物 $La_2Ca_2MnO_7$ 的结构与磁结构；确定了复杂含硼化合物中 B 原子位置[40]。

值得一提的是，随着我国科学事业的发展，一些大型科学装置，如中国先进研究堆

（CAAR，中子源、北京房山）得以建设，这些装置在我们的科学研究中将发挥重要作用。开展多晶新材料的 X 射线与中子衍射结构研究，将为我国大科学装置的使用奠定科学研究基础，培养研究人才。

3. 复杂无机材料结构解析进展

新的结构解析方法的出现（charge flipping，附加其他测试手段如电镜等）和光源质量的进步（同步辐射光源）使得粉末法结构解析的分析水平达到前所未有的高度。很多几十年来晶体学界里悬而未决的问题于近年通过粉末法得到了最终解决，如 $Mg(BH_4)_2$ 的结构和一些晶胞原子数上千的硅酸盐和一些生物晶体的粉末解析，等等。

近年来，无机化合物结构解析中非常引人注目的是 $Mg(BH_4)_2$ 结构的粉末方法解析[41]。经过近十年的努力后，人们利用正空间全局优化与用 expo 直接法结合，使用同步辐射光源数据成功解析了这一非常复杂的化合物结构，为分析该类储氢材料的性能奠定了基础。

此外，近年国外发展了新的结构解析方法，即利用电镜等工具辅助解决结构的部分相角问题，而且 Charge flipping 在处理复杂结构问题时也十分有效。综合使用这些技术，人们突破了传统粉末法结构解析的技术极限，解析了如 ITQ-43 等复杂分子筛化合物的结构（图 8），解决了很多基本问题[42, 43]。

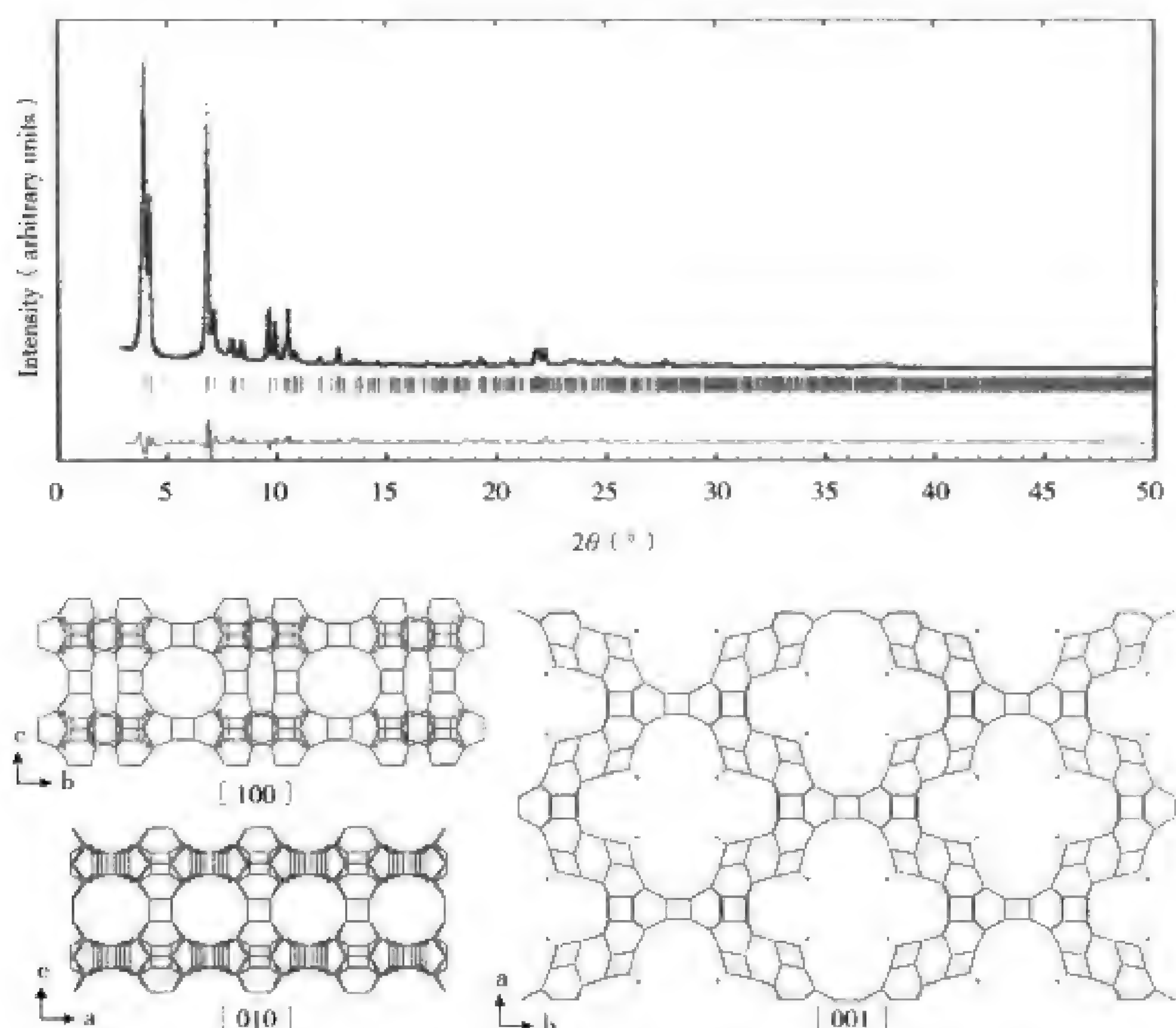


图 8　使用电镜技术协助粉末法解析得到的 ITQ-43 分子筛结构简图

4. 蛋白质晶体粉晶结构解析进展

最近几年，现代粉末衍射方法已经开始被应用于几种微晶蛋白质的研究。高分辨同步辐射粉末衍射数据的使用以及新的分析方法的提出促进了激动人心的进展。这些进展显示了粉末衍射对于蛋白质的结构表征提供了独特的机遇。其中实验仪器和实验方法的进展始终是最基本的。实验仪器的进展主要是同步辐射 X 射线衍射的应用。实验方法的进展主要包括分子替换方法和同晶替换方法等方法的提出。分子替换方法指的是先选取一种具有类似氨基酸序列的已知结构蛋白质分子作为模型。然后对这一模型在晶胞内做各种取向和位置的变换，以匹配未知蛋白质结构的实验数据。而当没有可用的蛋白质分子模型时，就可以用到同晶替换方法。同晶替换方法指的是通过比较一系列添加不同重原子的蛋白质晶体数据，定出蛋白质的结构。正是得益于以上两个方面的进展，X 射线粉末衍射作为现有的晶体衍射解蛋白质结构研究的有效补充，对于蛋白质的结构精修，蛋白质中不同相的鉴定等具有重要意义。

1999 年 Von Dreele 等人首次使用粉末衍射实现了肌红蛋白的结构精修。通过高分辨同步辐射数据再结合一套立体化学约束，精修了肌红蛋白的 1260 个原子的位置。肌红蛋白的 Rietveld 精修的获得是一次重大突破，第一次显示了粉末衍射数据可以用于蛋白质分子的晶体结构精修。随后一系列蛋白质如 T3R3 胰岛素，SH3.2 域以及最近一系列血清蛋白等蛋白质结构的获得进一步说明了粉末衍射对于蛋白质结构解析的广阔应用前景（图 9）。

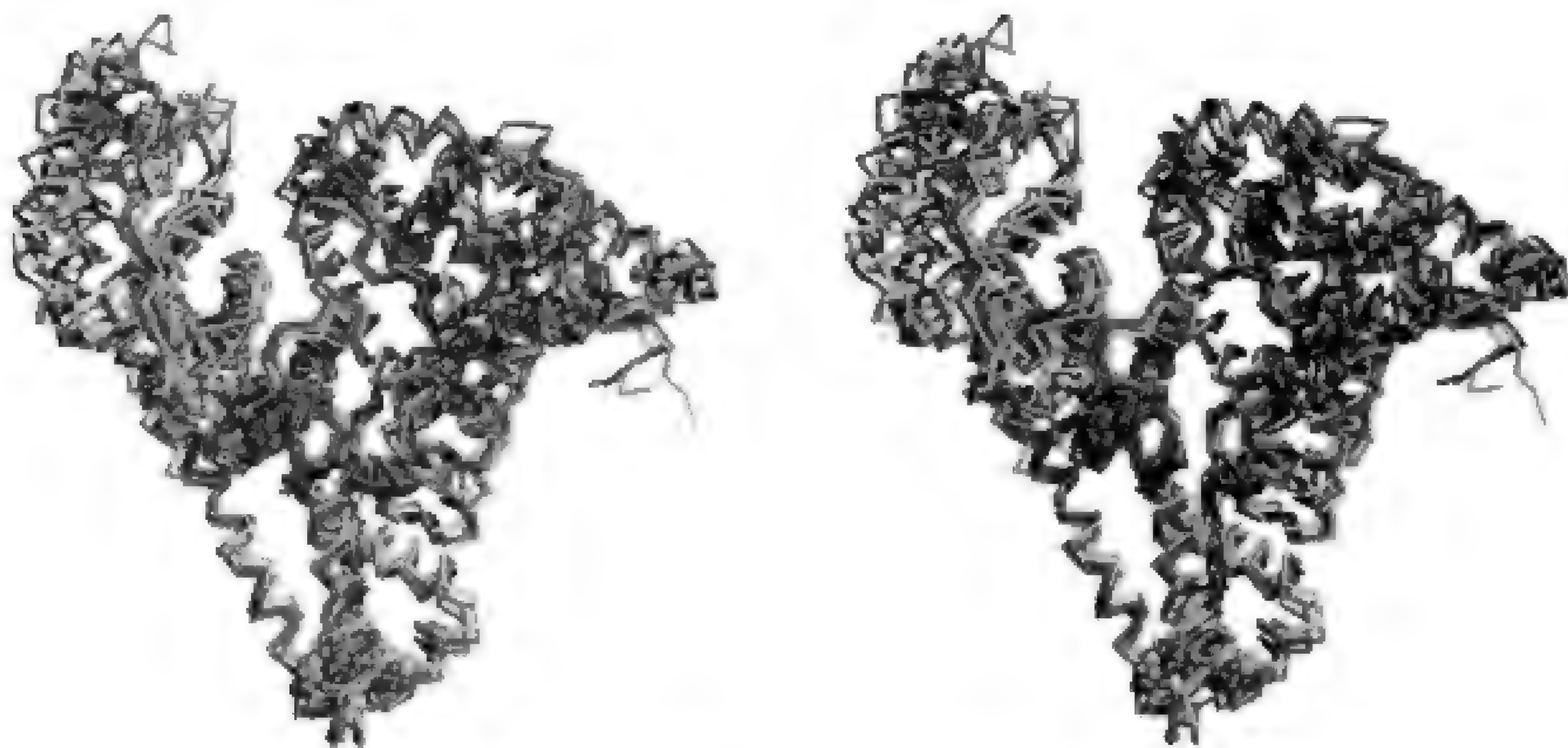


图 9　使用多晶衍射解析得到的血清蛋白晶体结构图

近年来粉末衍射除了应用于蛋白质的结构解析，还被用于识别蛋白质的不同结晶物质，蛋白质混合物中不同相的鉴定和定量分析，等等。近年来高分辨粉末衍射仪器被设计用来获得倒空间中的最锐峰以及可以得到精确的峰位。这些特点都是面探测器单晶衍射的有效补充。通过运用粉末衍射仪器优异的倒空间分辨率，粉末衍射可以作为一种互补的研究手段弥补单晶衍射的不足。粉末样品包含了上百万的小晶粒，得到的是材料的

体性质。而单晶衍射测得的单个晶粒的性质能否代表整个样品的性质还是个问题。最近使用粉末衍射方法通过变换物化环境已经揭示了微晶人胰岛素和尿酸氧化酶具有高度的多晶型。图 10 所示是通过粉末衍射得到的尿酸氧化酶的六种不同相的 Le Bail 拟合和相应的候选结构模型。

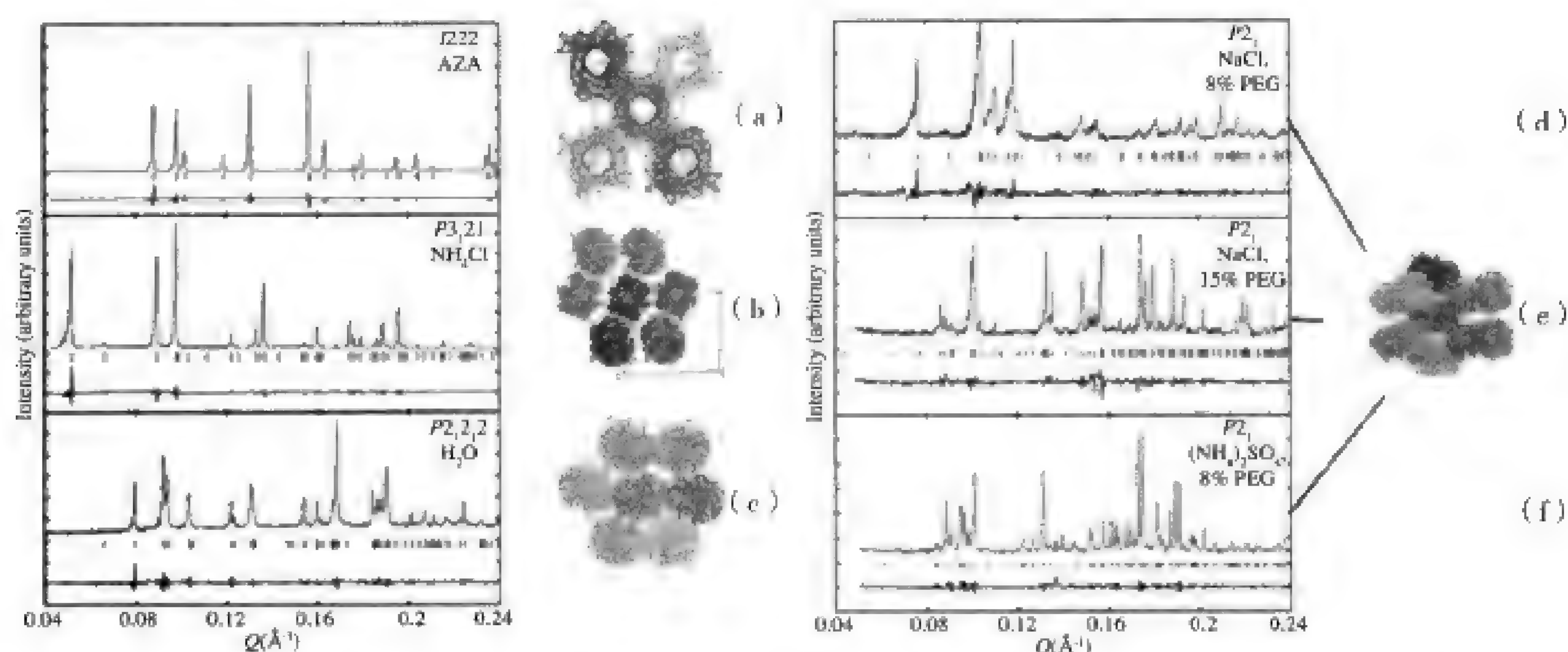


图 10　尿酸氧化酶的六种不同相的粉末衍射拟合和相应的候选结构模型（a–f）

在过去十几年中，将粉末衍射数据应用于大分子的尝试已经从一个雄心勃勃的建议变成了现实。一系列实验数据已经有力地说明了这一方法的有效性。尽管定相方法和结构解析还在不断的发展中，但是现有的分子替换方法和结构精修方法已经足够成熟，这也将保证更多的蛋白质晶体学家将来应用这一实验手段解析更多新的蛋白质结构。

（七）硬 X 射线自由电子激光多晶衍射

X 射线晶体学是解析蛋白质或生物大分子结构的重要手段，该方法要求生长足够大的高质量单晶。原因在于有机分子的 X 射线散射截面极小，周期性排列分子的散射相干叠加形成布拉格衍射才能产生足够好的实验数据。晶体越大，衍射效应越明显，信噪比越高。不幸的是，较之于更易获得的多晶样品，许多生物大分子特别是膜蛋白分子由于各种因素的制约很难长成足够大的晶体。近期，硬 X 射线自由电子激光多晶衍射技术的发展为解决该难题提供了新思路。2000 年，瑞典乌普萨拉大学的 J.Hajdu 和他的同事们首次提出设想，可以利用硬 X 射线自由电子激光获取单个分子或者粉晶颗粒的衍射数据，并据此来解析其结构。根据他们的模拟演算，虽然生物分子会在几十飞秒内因为强射线辐照引起的库仑爆炸而解体，但如果 X 射线脉冲足够短，强度足够高，在分子解体之前即可收集到含有足够结构信息的散射。

2009 年 9 月，SLAC 的线性加速器相干光源（ LCLS ）首次出光。该装置产生周期性的激光脉冲，每个脉冲含将近 10^{13} 个光子，脉冲持续时间约 10fs、峰值功率密度达到了 $10^{16}W/cm^2$。3 个月后，来自德国同步辐射（DESY）加速器、德国马普医学研究所、美

国亚利桑那州州立大学和瑞典乌普萨拉大学的80多名科学家组成的国际团队，用能量为1.8keV的自由电子激光进行了两个实验，验证了J. Hajdu的想法。在第一个实验中，研究人员以8.5Å分辨率的自由电子激光解析了光合作用膜蛋白复合物的结构，在电子密度图上可以看到其主要的结构特征。另一个实验在同一时间段进行，研究人员以32nm的分辨率测量了一个病毒的结构。这两个实验预示着我们向拍摄单个生物分子的原子级分辨动态影像方面迈出了关键性的一步。

为了对多晶样品进行自由电子激光衍射，研究人员专门研制了一种装置（图11），可将蛋白质纳米晶体或单颗粒病毒喷射到X射线激光脉冲束线中，并使用前置和后置的2个CCD探测器分别记录高角度和低角度的衍射信号。在每一次纳米晶体被X射线击中的瞬间，该晶体的取向都是随机的，而且瞬间晶体就会爆炸。但在晶体解体前该装置可以探测到足够强度的X射线散射。纳米晶体与激光脉冲的每一次碰撞都会在探测器上产生一个二维布拉格衍射图案，数小时内便能收集到几十万张衍射图案。每张图案都是不同大小、形状和取向的纳米晶体的衍射投影。在用晶体学指标化方法对衍射图案进行取向定位后，研究人员从300万张衍射图案中选取了15000张合成出高分辨的三维衍射图，其中的每一个布拉格衍射峰都是由很多个纳米晶体的贡献叠加而成的（见图12）。

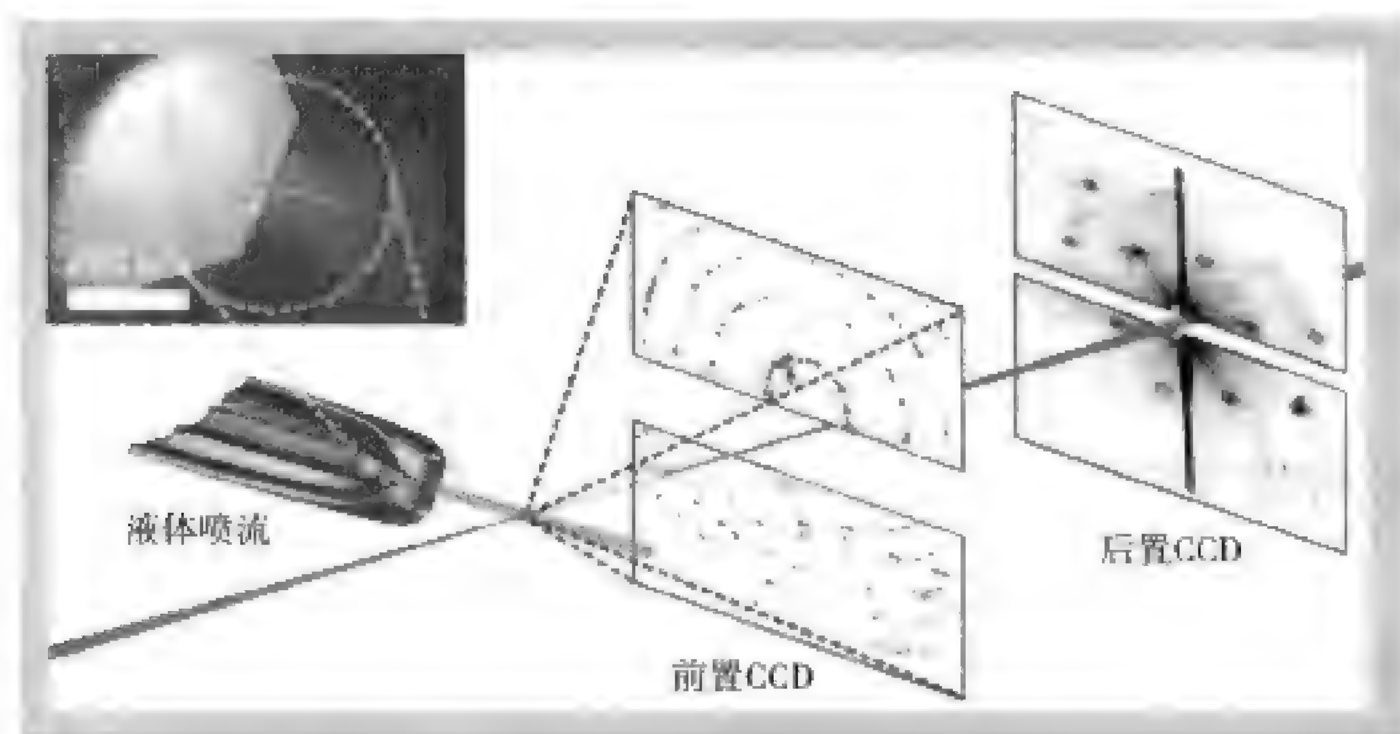


图11　蛋白质多晶的硬X射线自由电子激光衍射原理图

蛋白质的实空间结构是通过对倒易空间的衍射图案进行傅里叶变换得到的。傅里叶变换不仅需要衍射点的强度，还需要衍射点的相位信息。对于晶体而言，我们只能得到前者。对小晶体而言，相位信息并没有丢失，可以根据布拉格峰的强度以及布拉格峰之间的衍射强度，利用实空间与倒空间的双空间迭代算法来得到。随后的另一个实验展示了硬X射线自由电子激光在解析单分子结构上的潜力。巨型病毒Mimivirus的尺寸为0.75 μm，是已知的最大病毒，与最小细胞的尺寸相当。这么大的病毒超出了冷冻电镜三维成像技术的尺寸限制，而病毒壳体外面的原纤维又阻止了其结晶，排除了用晶体衍射法测定其结构的可能性。使用硬X射线自由电子激光测量单个病毒的结构，可以避免染色、切片、冷冻或者其他样品准备过程带来的对病毒结构的损坏。散射实验中X射线的利用率极低，超过

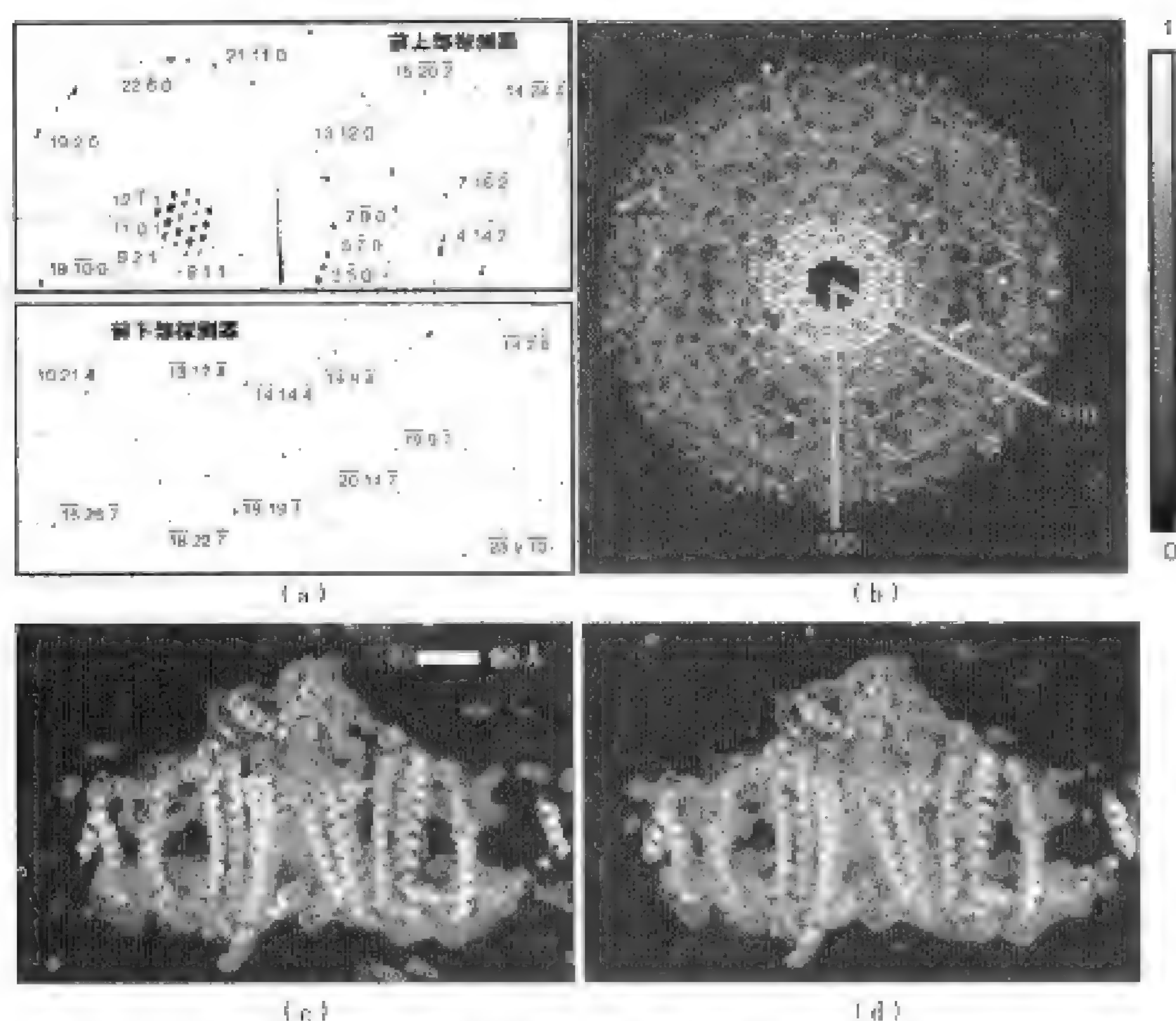


图 12　自由电子激光解析蛋白结构

（a）用 15000 张蛋白质纳米晶体的单次衍射图；（b）合成得到的 X 射线衍射图案；
（c，d）通过数据处理得到的该蛋白质的低分辨电子密度图

99.9% 的光子根本不会接触到样品，命中样品的光子中的大部分又被用来产生光电子。所幸自由电子激光的亮度比现有的同步辐射光源还高 9 个量级，即使在有大量光子损失的情况下，每一幅衍射图案也有 200 万个光子。研究人员已经可以通过单个脉冲所产生的衍射图重构出病毒的二维投影图（图 13），尽管现在看来该实验的分辨率并不算高，但该技术的快速发展使得科学家有望于近期以更高的分辨率解析病毒的全三维结构。

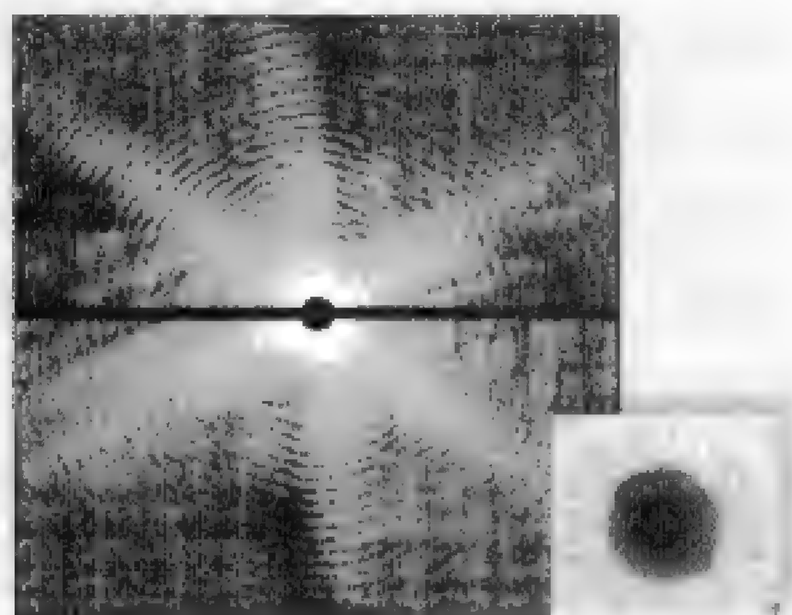


图 13　单个病毒的 X 射线单脉冲衍射图案

2013 年，美国劳伦斯—伯克利国家实验室的 J. Kern 等人展示了硬 X 射线自由电子激光多晶衍射的另一独特优势[44]。他们使用直线性连续加速器光源（LCLS）产生的超强飞秒 X 射线脉冲轰击 Photosystem Ⅱ（PS Ⅱ）多晶颗粒。借助于超短的 X 光脉冲，研究者不仅获得了该蛋白质完好时的晶体结构，甚至还得到了 PS Ⅱ内对辐射极为敏感的 Mn_4CaO_5 基团完好时的电子结构数据（图 14）。该实验预示着人们可以以微纳米尺度的空间分辨能

力研究飞秒时间尺度的超快动力学过程，这必将带来物质科学、化学科学和生命科学领域的一系列重大变革。

自由电子激光的多晶解析能力对于生物学家来说有巨大的吸引力。正如斯坦福大学的A. Brunger所说，"自由电子激光对结构生物学的影响将不亚于同步辐射光源被第一次引入该学科时所带来的影响。"

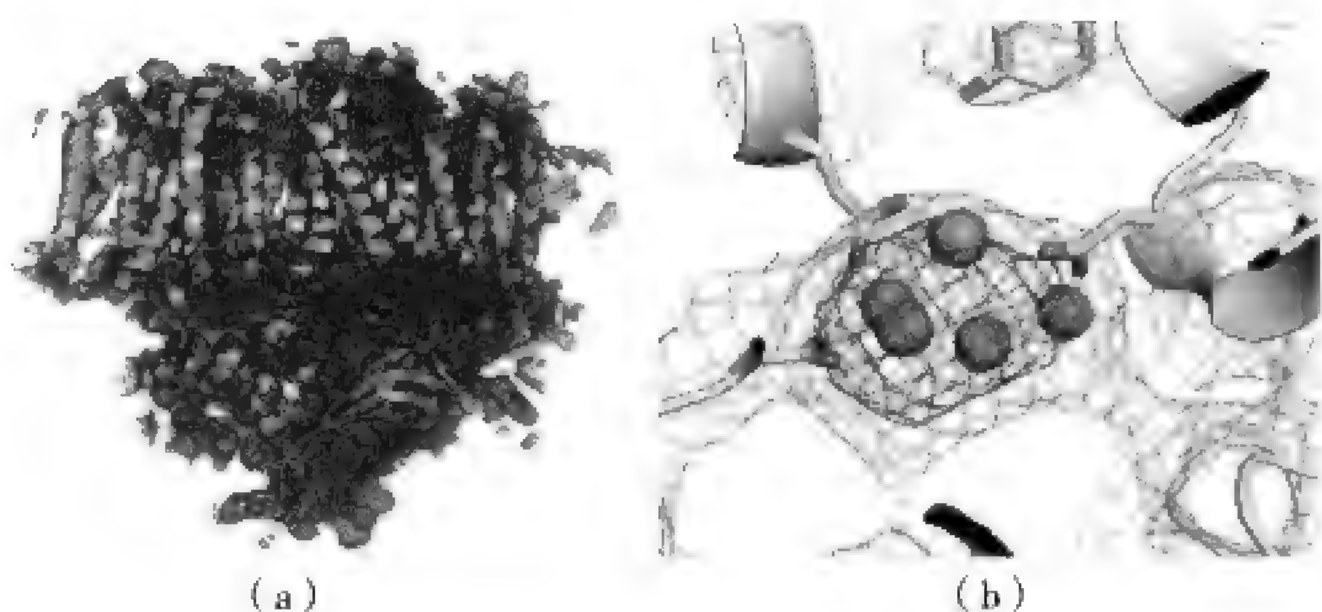


图14　使用直线性连续加速器光源获得的结构图

(a) Photosystem II 基团；(b) Mn_4CaO_5 基团

(八) 在多晶衍射数据库和软件方面

对于晶体结构，目前国际上有四个著名的数据库，无机结构数据库（ICSD），剑桥有机机构数据库（CSDB），国际衍射数据中心粉末衍射数据库（ICDD）和美国标准局晶体数据库（NCD）。其中，ICDD是一个非营利的科学研究组织，致力于收集、编辑、出版和分发用于结晶材料物相鉴定的粉末衍射数据。自20世纪初X射线粉末衍射技术的首次掀起后，集中收集已知物相的衍射图谱变得很有必要。30年代末，随着Dow科学家的两篇具有划时代意义的、针对用于物相分析的粉末数据的存档与使用的文章的发表，粉末衍射化学分析联合委员会在1941年成立。他们建立了第一个X射线粉末衍射数据的参考书目，后来就演化成了现在所熟知的粉末衍射文件（PDF）。目前，粉末衍射文件中包含了多达594000条材料数据条目。每一个数据条目都包含有衍射、晶体学、参考文献和实验、仪器、样品条件，以及按通常的标准格式精选的物理性质。PDF是涵盖了2000余种期刊和成千上万个作者成就的集体著作。而且，通过奖励金程序，ICDD收集了新出现的和商品化的材料数据。每一年，大约有50个主要的材料实验室因PDF分析和表征新材料而获奖励。通过ICDD自身的努力以及同全球结构数据库组织的协作，PDF已经拥有了超大数据量，做到了对材料领域的全面覆盖[45]。目前，ICDD在世界范围内已集中了300位优秀科学家。国内ICDD每三年就会举行一次相关会议。国内的陈小龙组和林少凡组多次获得该组织的资助和表彰。

尽管粉末晶体结构测定已经获得了长足的发展，但粉末衍射法测定晶体结构依然不是

常规晶体结构测定方法。粉末结构解析不仅需要解析者的技巧，同时需要好的软件。例如在国际晶体学会粉末衍射分会的测试中，9位提供结构解析结果的工作者使用了7种不同的软件：ESPOIR，EXPO，FOX，PSSP，SHELX，SUPERFLIP，TOPAS。其中一半的成功解析者使用了SUPERFLIP（基于charge flipping算法），另一半使用了FOX。而在1998年的测试中，成功解析者使用了DASH；在2001年的测试中，成功者使用了FOX和TOPAS。从三次测试中可以发现，直接空间解析方法正逐步成为目前粉末结构解析发展的主流。同时，基于这些算法的软件也相继问世：如意大利A. Altomare等开发的基于直接法和Mont Carlo法的EXPO-2000、德国H. Putz等开发的基于综合优化R_{wp}和系统势能的Endeavour、英国David，K. Shanland等基于模拟退火法开发的DASH、法国Armel Le Bail等基于Mont Carlo和模拟退火法开发的ESPOIR、英国Knneth D. M. Harris等基于遗传算法开发的EAGER、美国P. W. Stephens基于模拟退火法开发的PSSP、英国G. E. Engel等基于模拟退火法开发的Powder Solve, 等等。

在国内粉晶软件开发方面，陶坤等人在科技部的支持下研发了一套集衍射仪控制、数据收集、处理于一体的软件包，已通过鉴定，并获得很好的应用。董成于1998年编写出粉末衍射数据处理和结构分析程序PowderX。2000年又编写出晶胞参数的最佳拟合精修程序LAPODS。其中PowderX使用方便，具有数据平滑、扣除背景、扣除$K_{\alpha2}$、寻峰、指标化，模拟计算衍射图、晶格参数精修和文件格式转换等多种功能；而LAPODS可以通过统计F检验自动检测到最显著的系统误差进行修正。董成和冯振杰于2006年开发出利用基本参数法和遗传算法进行全谱拟合的程序GENEFP; 2007年他们又开发出利用遗传算法从粉末衍射数据求解分子晶体结构的程序GEST。2009年，冯振杰和董成等开发出利用粒子群算法从粉末衍射数据求解有机晶体结构的程序PeckCryst[46]。邓小娣和董成开发出利用空间群等效点系组合方法产生可能的结构模型的算法和计算程序SMEPOC[47]，特别适用于从粉末数据测定无机晶体结构。另外，李晖等人在国家基金委的支持下，研发了Rainbow软件包，主要用于从衍射数据提取结构因子，利用最大熵法合成电子密度分布，该软件包界面友好，并具有三维电子密度视图功能，等等。

三、国内外研究进展比较

在国内，粉末射线技术的研究随着国家经济的快速发展和国家科技实力的日益增强而取得了长足进步。目前，针对各种材料结构研究，全国大专院校、科研院所购置了大量先进的X射线分析仪器设备，使粉末射线的整体研究水平有了明显提高，在大多数研究领域，已经接近或达到了国际先进水平，部分领域甚至达到国际领先水平。但是，目前国内从事薄粉末射线分析中的新方法、新技术等深层次研究人员偏少，这在历届全国X射线大会的学术报告内容分布上得到充分体现。由此，我国在粉末射线研究领域具有自主知识产权的新成果少之又少。例如，在薄膜X射线能谱研究方面，我国还仅仅局限于使用同步

辐射的早期一些应用技术，而对纳米薄膜以及超薄薄膜（几个原子或一个原子层厚）新材料可以进行表征的新技术、新方法几乎处于空白，严重制约了我国在这些新材料领域研究的进展和水平。同时，X 射线衍射技术仍然是研究极端条件下矿物晶体结构、矿物相变最有效的手段，但与国外相比，我国矿物 X 射线衍射研究相对落后，人力、物力投入不足，新技术研发和应用能力弱，成果少。在分析软件方面，国内的发展亦严重落后于国外，国内工作者正设法追赶。

四、展望与对策

为了提升我国多晶衍射研究在国际上的地位和水平，我们建议：

1）大力培养从事多晶衍射研究的专门人才，倡导和鼓励多晶衍射研究相关人员在多晶衍射的新方法、新技术、新程序等方面深入钻研、集中攻关，对于这些需要积累的基础研究，建议国家有关部门从经费上给予大力支持。

2）促进衍射仪器设备的国产化、形成具有自主知识产权的技术，打破国内市场为少数国外仪器公司统治的局面，以期在国际上占有一席之地。

3）开展高温高压条件下的物质状态与变化的研究，这一领域与材料、地球内部结构、矿物形态与演变等密切相关，是近来备受关注的研究领域，我们应当加强。

4）推动粉末衍射方法的工业应用，在水泥质量控制、钢渣成分分析、钛白粉质量控制、矿产含量计算、矿山尾矿和核废料研究等方面发挥作用，在基于X射线衍射定性分析的基础上，开展相定量分析工作，建立研究方法。

5）积极鼓励多学科交叉研究，将实验室 X 射线技术与同步辐射 X 射线和中子衍射技术相结合，开展晶体结构惮词结构、平均结构到微结构的深入研究，探讨性质与结构的关系。为新结构、新功能体系的探索提供指导。

6）积极参与我国第三代同步辐射在多晶衍射和能谱研究领域的新技术研究与开发，以期使我国多晶衍射方面的研究与国际接轨，在科学的前沿领域有独到的发现和贡献。

参考文献

[1] Reiner Neumann, Gabriel Ericson Lima Costa, José Carlos Gaspar, et al. The mineral phase quantification of vermiculite and interstratified clay minerals-containing ores by X-ray diffraction and Rietveld method after K cation exchange[J]. Minerals Engineering, 2011, 24, 1323.

[2] 霍小旭，王丽娟，廖立兵. 新疆尉犁蛭石物相组成的再研究[J]. 硅酸盐学报，2011, 39, 1518.

[3] 肖刚，迟广成，伍月. X 射线粉晶衍射法在板岩鉴定与分类中应用[J]. 地质调查与研究，2013, 36（1），76.

[4] Matteo Alvaro, Ross J. Angel, Fernando Cámara. High-pressure behavior of zoisite[J]. American Mineralogist,

2012, 97, 1165.

[5] 陈久华. 高温高压下矿物流变强度与深源地震机制 [J]. 物理, 2009, 38 (7): 471.

[6] E. M. Smith, M. G. Kopylova, L. Dubrovinsky, et al. Transmission X-ray diffraction as a new tool for diamond fluid inclusion studies[J]. Mineralogical Magazine, 2011, 75, 2657.

[7] Julien Gasc, Alexandre Schubnel, Fabrice Brunet, et al. Simultaneous acoustic emissions monitoring and synchrotron X-ray diffraction at high pressure and temperature: Calibration and application to serpentinite dehydration [J]. Physics of the Earth and Planetary Interiors, 2011, 189, 121.

[8] W. S. Eu, W. H. Cheung, M. Valix. Design and application of a high-temperature microfurnace for an in situ X-ray diffraction study of phase transformation[J]. J. Synchrotron Rad., 2009, 16, 842-848.

[9] The New IMA List of Minerals – A Work in Progress – Update: November 2012.

[10] Guowu Li, Qingsong Fang , Nicheng Shi , et al. A New nineral [J]. The Canadian Mineralogist, 2009. 47, 1265-1274.

[11] 谢先德. 白云鄂博发现的新矿物——张培善矿[J]. 地球化学, 2010, 4: 396.

[12] 刘家军, 李国武, 毛骞, 等. 新矿物——汉江石[J]. 矿物学报, 2012, 32(2): 173.

[13] P. S. Whitfielda, L. D. Mitchell, Y. Le Page, et al. Crystal structure of the mineral strontiodresserite from laboratory powder diffraction data[J]. Powder Diffraction, 2010, 25(4): 322.

[14] Luca Bindi, PauL J. Steinhardt, Nan Yao, et al. Icosahedrite, $Al_{63}Cu_{24}Fe_{13}$, the first natural quasicrystal [J]. American Mineralogist, 2011. 96: 928-931.

[15] 麦振洪. 薄膜结构 X 射线表征[M]. 北京: 科学出版社, 2007.

[16] M. Wen, H.W. Tian, T. An, et al. Modulation periodicity dependent structure, stress and hardness in NbN/W2N nanostructured multilayer films[J]. J. Appl. Phys.,2011, 109: 123525.

[17] Ying Lu, Shuxin Hu, Ming Li. Structure and Phase Transformation of Oligodeoxynucle -otide/Lipid Lipoplexes on Solid Supports[J]. Langmuir, 2010, 26: 3539.

[18] B.A. Collins, et al. Polarized X-ray scattering reveals non-crystalline orientational ordering in organic films [J]. Nature Mater., 2012,11: 536.

[19] B. J. Schultz, et al. Imaging local electronic corrugations and doped regions in graphene[J]. Nature Commun.,2011, 2: 372.

[20] J. Wang, et al. Chemical interaction and imaging of single CO_3O_4/graphene sheets studied bu scanning transmission X-ray microscopy and X-ray absorption spectroscopy[J]. Energy Environ. Sci., 2013, 6: 926.

[21] 王崇琳. 相图理论及其应用[M]. 北京: 高等教育出版社, 2008.

[22] 陈树江, 田凤仁, 李国华, 等. 相图分析及应用[M]. 北京: 冶金工业出版社, 2007.

[23] Tianping Ying, Xiaolong Chen, Gang Wang, et al. Superconducting Phases in Potassium-Intercalated Iron Selenides [J]. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135: 2951.

[24] Y. Q. Chen, J. K. Liang, J. Luo, et al. Magnetic properties and magnetocaloric effect of Nd $(Mn_{1-x}Fe_x)_2Ge_2$ compounds[J]. Powder Diffr, 2011. 26: 9.

[25] Gleb Parakhonskiy, et al. Experimental pressure-temperature phase diagram of boron[J]. Sci. Rep., 1, 96, 2011.

[26] 梁栋材. X 射线晶体学基础 (第二版)[M]. 北京: 科学出版社, 2006.

[27] 吕光烈. 粉末法从头开始解晶体结构进展[C]. 第十届全国 X 射线衍射学术大会暨国际衍射数据中心 (ICDD) 研讨会论文集, 2009: 173.

[28] Jianhua Lin, et al. Aluninoborate-based Molecular Sieves with 18-Octahedral-Atom Tunnels[J]. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42: 5607.

[29] Chen X. L., et al. A new promising scintillator $Ba_3InB_9O_{18}$[J]. Journal of Solid State Chemistry, 2008, 181: 646.

[30] Chen X. L., et al. Stable Oxoborate with Edge-Sharing BO_4 Tetrahedra synthesised under Ambient Pressure [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49: 4967.

[31] Wu L., Zhang Y., Gui M. Y., et al. Luminescence and Energy Transfer of a Color Tunable Phosphor: Dy^{3+}-, Tm^{3+}-, and Eu^{3+}-Coactivated $KSr_4(BO_3)_3$ for Warm White UV LEDs[J]. Journal of Materials Chemistry, 2012, 22: 6463.

[32] Harrison R. J. Neutron Diffraction of Magnetic Materials [J]. Reviews in Mineralogy & Geochemistry, 2006, 63: 113–143.

[33] Shull C. G., Smart J. S. Detection of Antiferromagnetism by Neutron Diffraction [J]. Phys. Rev., 1949, 76: 1256–1257.

[34] Chen X. L., et al. Superconductivity in the iron selenide $K_xFe_2Se_2$ ($0 \leqslant x \leqslant 1.0$) [J]. Physical Review B, 2010, 82: 180520.

[35] Yang Y B., Chen X. G., Guo S, et al. Temperature dependences of structure and coercivityformelt-spun MnBi compound [J]. J Magnetism and Magnetic Materials, 2013, 330: 106–110.

[36] J B Yang, et al. Neutron diffraction studies of the magnetic oxide materials [J]. Neutron Diffraction, 2012, 101–116.

[37] Jun Chen, Longlong Fan, Yang Ren, et al. Unusual transformation from strong negative to positive thermal expansion in $PbTiO_3$–$BiFeO_3$ perovskite [J]. Physical Review Letters, 2013, 110: 115901.

[38] Jun Chen, Krishna Nittala, Jennifer S. Forrester, et al. The role of spontaneous polarization in the negative thermal expansion of tetragonal $PbTiO_3$–based compounds [J]. J. Am. Chem. Soc, 2011, 133: 11114.

[39] Penghao Hu, Jun Chen, Jinxia Deng, Xianran Xing. Thermal expansion, ferroelectric and magnetic properties in $(1-x)PbTiO_3$–$xB\,i(Ni_{1/2}Ti_{1/2})O_3$ [J]. J. Am. Chem. Soc, 2010, 132: 1925–1928.

[40] Min Yang, Kuo Li, Jie Su, et al. Study on the crystal structure of the rare earth oxyborate $Yb_{26}B_{12}O_{57}$ from powder X–ray and neutron diffraction [J]. J. Alloys Compds. 2011, 509: 4707–4713.

[41] Jae–Hyuk Her, et al. Structure of unsolvated magnesium borohydride $Mg(BH_4)_2$ [J]. Acta Cryst. B, 2007, 63: 561.

[42] Christian Baerlocher, et al. Structure of the Polycrystalline Zeolite Catalyst IM–5 Solved by Enhanced Charge Flipping [J]. Science, 2007, 315: 1113.

[43] Christian Baerlocher, et al. Ordered silicon vacancies in the framework structure of the zeolite catalyst SSZ–74 [J]. Nature materials, 2008, 7: 631.

[44] Kern, et al. Simultaneous Femtosecond X–ray Spectroscopy and Diffraction of Photosystem II at Room Temperature [J]. Science Express, 2013, 10: 1126.

[45] Eileen Jennings, Theresa Maguire. ICDD Annual Spring Meetings—Another Successful Year [J]. Powder Diffr., 2009, 24: 147.

[46] Zhen Jiefeng, Cheng Dong, et al. PeckCryst: a program for structure determination from powder diffraction data using a particle swarm optimization algorithm [J]. J. Appl. Cryst.,2009, 42: 1189.

[47] Xiaodi Deng, Cheng Dong, et al. SMEPOC – a computer program for the automatic generation of trial structural models for inorganic compounds with symmetry restriction [J]. J. Appl. Cryst., 2009. 42: 953.

撰稿人：陈小龙　郑伟涛　廖立兵　王沼东　王颖霞　武　莉　金士锋

电子显微学研究进展

一、引言

近10年来，电子显微镜的空间和能量分辨能力得到了很大的提高，空间分辨率已达到亚埃，能量分辨率则达到优于0.1eV甚至0.01eV的水平。在一些特定的实验条件下，单原子或单原子柱的成分（电子能量损失谱）分析已成可能[1]。在未来的5～10年里电子显微镜中的电子光学系统将得到继续的改善，但最终限制电子显微镜分辨率的决定因素将是原子的散射能力（高能电子的本征小角散射能力）而不是电镜的电子光学系统[2]。目前电子光学系统最大的缺陷是电子枪的能量发散，入射电子能量不单一所造成的色差影响和限制了电子显微镜成像的质量和电镜成分分析的能量分辨率。采用高能量分辨率的电子来成像和实施成分分析，其代价是参与成像的电子数大大降低，影响了电子像的质量，同时也使得用于进行成分分析的电子束流强度受到了很大的影响。近期，Urban等通过校正电镜色差，实现了分辨率为1.36Å的能量过滤像，展示了色差校正在原子分辨的化学分析方面的潜力[3]。

纳米科技发展必然包括了对单个纳米结构的观察、表征，对单个纳米结构的物性测量，以及纳米尺度的加工。在美国国家纳米技术计划以及几乎所有以后世界各国所提出的纳米科技计划中，电子显微镜和扫描探针显微镜都被作为最重要的研究手段放在了非常突出的地位。电子显微学一个很大的发展方向是结合可以组装在电子显微镜中的微型纳米探针系统，在一定程度上将电子显微镜和扫描探针显微镜结合起来，使得人们可以不仅被动地在电子显微镜下观察样品，而且还可以利用纳米探针对所观察的纳米尺度样品进行操纵，将电子显微镜扩展成为功能强大的纳米实验室，开展许多传统电子显微镜中所不能开展的实验，特别是单个纳米结构或器件的电学、力学、光学性质的测量。

电子晶体学是近些年来迅速发展的一个重要方向。电子晶体学相比于X射线晶体学有着自身的优势：电子衍射束可以被磁场或静电场会聚形成材料在正空间的图像，从而保持部分结构因子的相位信息；电子与材料的相互作用比X射线要强上万倍，因此可以从很小的纳米晶体得到单晶电子衍射。利用这两个优势并结合X射线晶体学，确定三维复

杂晶体结构的研究有了长足的进步和发展。

冷冻电镜三维重构技术为主要手段的结构生物学研究，近年来在样品制备、仪器性能和数据收集处理自动化水平、图像处理技术、计算规模和能力以及重构结果分析处理技术上，均取得了重大进展，特别是进入 21 世纪后，冷冻电镜三维重构技术在生命科学研究领域进行了大量而重要的应用研究。

本报告简要介绍近年来在以上方面电子显微学的研究进展。

二、前沿与发展趋势

（一）物质材料科学

1. 像差校正电镜研究

随着材料科学的发展和研究的深入，人们期待在更精细的尺度上理解和调控材料的结构与性能。特别是对于材料的显微结构如位错、晶界、相界、表面和电子结构（如关于合金相结构的 Hume-Rothery 电子浓度规则[4]）等的了解，在功能材料的研究中有重要意义，并对结构表征的空间分辨率提出了很高的要求。而这种需求一直是像差校正电子显微学为代表的材料结构表征方法与设备发展的重要推动力。但直到在 20 世纪 90 年代后期，人们才借助计算机分析和调控在高分辨透射电镜中成功实现了球差校正[5]。像差校正突破了电子光学设备分辨率的主要障碍，迅速将分辨率提高到亚埃尺度，最高分辨率现已达 0.5 埃（美国 TEAM 项目[6]）。像差校正基本消除了相位衬度的离域效应、提高了显微图像的信噪比，分别为研究缺陷的原子构型和探测轻原子提供了有利的条件。像差校正电镜允许更大的上、下极靴之间的空间，给设计和建造各种原位样品台提供了非常有利的条件。聚光镜像差校正有助于形成亚埃尺度的电子束斑和强电子束流，这对高空间分辨的分析电子显微学研究有巨大优势。目前，世界上高端的透射电子显微镜不仅在大学与科研院所逐渐普及，也大量安装在各大高科技企业，如 Intel。国内自 2008 年在清华大学北京电子显微镜中心安装了我国第一台像差校正电镜之后，目前安装或即将安装的像差校正电镜已近 20 台。像差校正电子显微学也使得高的加速电压不再必要，从而能够降低高压，减小 knock-on 辐照损伤。这对电离损伤小的材料（如石墨烯与单层氮化硼）非常有利。像差校正在高分辨电镜中实现以来，在晶体结构与缺陷以及低维材料与结构的研究中获得了广泛应用[7]。下面我们以一些实例介绍像差校正电子显微学在不同方面的研究进展。

（1）铁电畴界结构

铁电材料的极化反转是以畴壁运动的方式完成的，因此铁电畴壁的原子构型、畴壁宽度等精细结构信息是理解和调控铁电材料性能的重要参数。贾春林等[8]应用像差校正电镜直接观察到 PZT 铁电材料中的极化位移（图 1）。这使得在原子尺度直接测量畴壁的极化分布成为可能，对铁电物理和器件小型化的研究提供了重要数据。

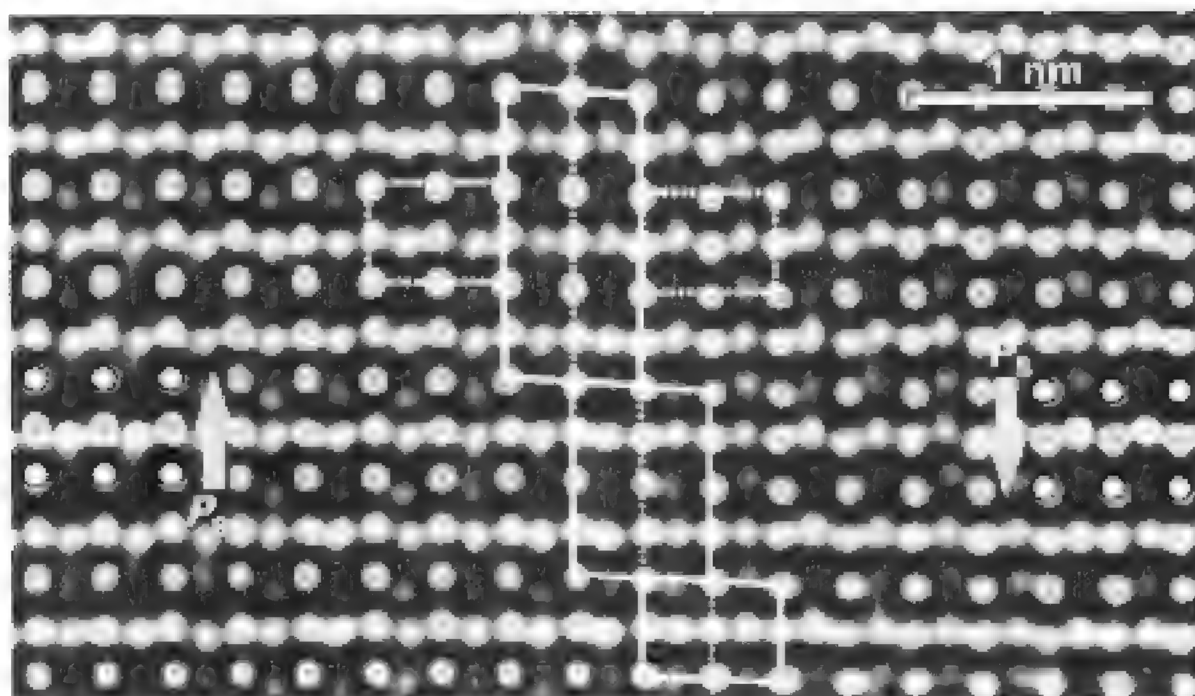


图 1　铁电晶体 PZT 中的畴壁的电子显微像
（畴壁两边的极化方向如箭头所示）

（2）氧化物的表面结构

金属氧化物的表面在电子薄膜生长、催化、金属的腐蚀与防护领域有重要工业应用背景。但由于其结构复杂性和表面极性等因素，应用常规的表面科学方法（例如低能电子衍射和扫描隧道显微镜）遇到很大困难。因而氧化物表面一直是表面科学研究的难题。对很多氧化物表面，连表面的原子种类都一直难有定论，关于表面原子空间构型的实验结果就更加少见。

为了探索高分辨电子显微学方法在解决复杂表面结构问题方面的潜力，清华大学北京电子显微镜中心以尖晶石结构（一种典型的复杂氧化物结构）的 Co_3O_4 为模型体系进行了研究[9]。通过系统地优化实验参数，在亚埃尺度直接分辨了 Co_3O_4 催化剂颗粒的（111）表面的钴原子和氧原子，并精确测量了表面的原子构型。与第一原理计算和单晶表面的低能电子衍射结果相比，原子位置测量精度达到皮米量级。他们的研究还表明，像差校正电镜结也是研究氧化物的表面二维相变的有效方法。结合第一原理计算，发现了氧化锌的表面双稳态，并确定了表面结构相变的临界形核尺寸与界面迁移能[10]（图 2）。

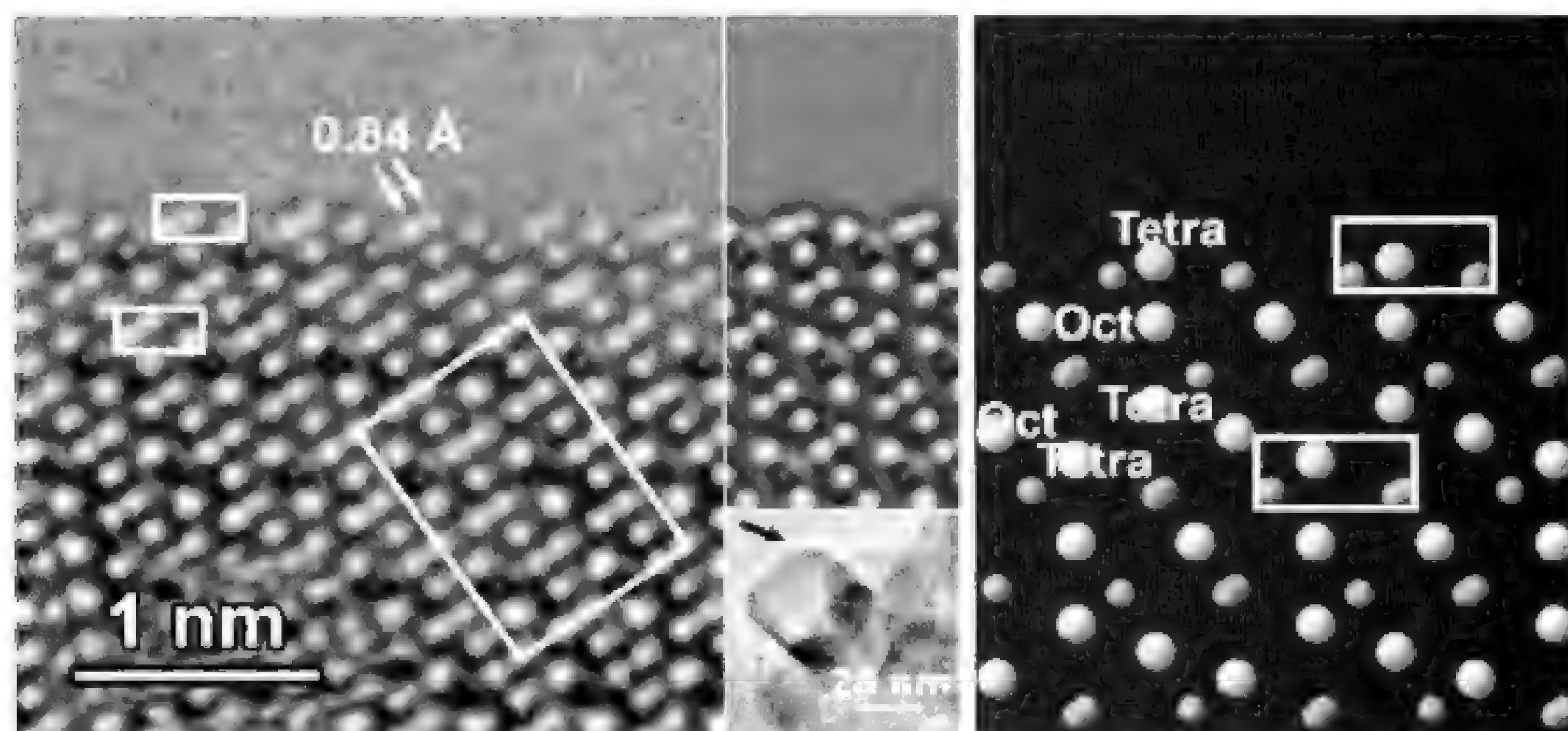


图 2　复杂金属氧化物 Co_3O_4 催化剂颗粒表面结构的亚埃尺度直接测量

（3）单层氮化硼中的单个杂质原子成像

通常情况下，高分辨透射电镜图像中的像点对应原子柱，而不是单个原子。但对某些合适的材料，是能够对单个原子成像的，甚至能区分原子序数相近的单个原子。石墨烯与单层六方氮化硼就是这样的材料。单层六方氮化硼（BN）与石墨烯的结构相似，只是每个 6 元环由 3 个 N 原子与 3 个 B 原子交替组成。单层 BN 是石墨烯的等电子化合物，是绝缘体。图 3（a）是单层 BN 的低压（60 kV）像差校正 STEM 环形暗场像，基本上亮点与暗点交替排列，分别对应 N 原子与 B 原子。有些像点显示出反常的衬度。图 3（b）为沿 X-X' 与 Y-Y' 两列原子的图像强度，清楚地揭示了碳与氧等单个杂质原子[11]。

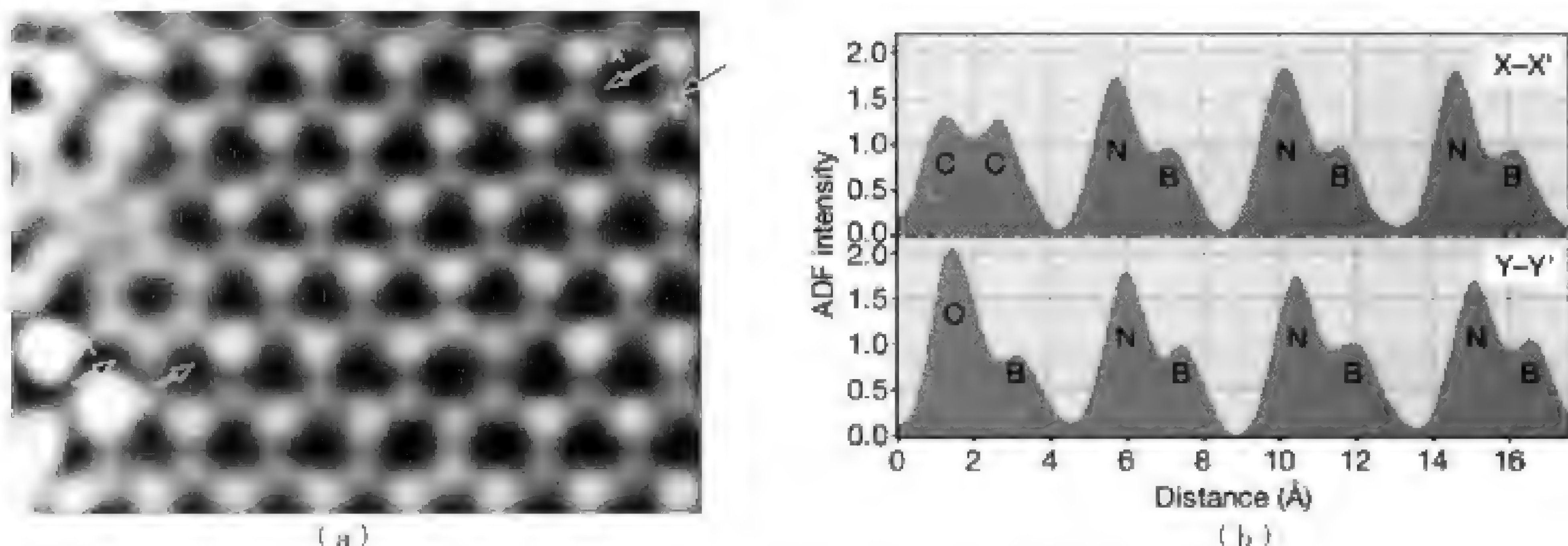


图 3　单层氮化硼中的单个杂质原子成像

（a）单层 BN 的低压像差校正 STEM 环形暗场像；（b）沿（a）中 X—X' 与 Y—Y' 两列原子的图像强度

2. 原位电镜研究

现代电子显微镜可以装备成为纳米实验室，泛指能够以近原子精度开展纳米结构加工、操控、结构和成分分析，以及原位（在电镜高真空环境中）物性测量的综合系统。纳米实验室的原型可以追溯到环境和低真空电镜，从出现至今已有近 30 年的历史[12]。由于对设备的要求较高，这个研究领域传统上始终是由欧美和日本等发达国家统治。最近的发展是将球差矫正器与原位环境透射电镜相结合。由于结合了球差矫正器，使得在较大的电镜物镜极靴间距的条件下就能够开展一些可控环境的透射高分辨观察。这类实验为晶体特别是纳米催化剂和纳米材料的生长提供了众多的有价值的信息[13]。这类原位电镜的最大缺点就是比较被动，对材料进行主动的加工和操控较差。虽然部分电镜中可以通过电子束诱发的沉积和刻蚀来加工特别的结构[14]，这类加工一般而言可控性较差，更为重要的是无法直接测量得到所获得结构的相关物性。

近十年精细加工特别是微纳米加工技术的快速发展为将扫描探针显微镜与电子显微镜的结合提供了可能。结合电子显微镜的高空间分辨能力和压电陶瓷控制的纳米探针的原子尺度操控能力及物性特别是电学和力学性能的测量能力给纳米实验室的发展带来了巨大的挑战和机遇。北京大学建立了一个基于环境扫描电镜的纳米实验室[15]，可实现的功

能包括：① 利用传统电镜的功能，可以对纳米材料进行包括形貌、结构和成分的分析；② 利用安装在其中的纳米探针系统，可以对纳米材料进行原位操纵和简单的电学性能测量；③ 利用多探针结合外部的控制电路，可以开展更为复杂的纳米器件的场效应测量和纳米力学谐振系统的共振测量，进一步获得纳米结构的力学性能以及压电性能；④ 环境电镜特殊的压差光栏设计使得在电镜样品室可以引进有限的气体或液体，在电镜中原位进行材料生长研究，对纳米材料或器件表面进行修饰或对其所处环境进行控制，探索新型纳米传感器件；⑤ 利用纳米探针系统控制光纤位置，对纳米材料或纳米光电器件进行角度可控的光照，还可以通过另一个纳米探针控制的光纤进行发光的角分布测量。纳米材料的发光可以通过光纤引进的光源（例如激光）来激发，进行 PL 测量；也可以通过电极向纳米材料注入电子和空穴进而实现场致发光（EL）；最后还可以通过纳米尺度的电子束来激发 CL，从而得到纳米空间分辨率的发光分布。目前纳米实验室已实现的可变参量包括电场，温度，光场，力场，以及局域的化学环境。其他诸如磁场在内的环境参数将来也可能被引入到这个综合的纳米实验室中。

传统的原位电镜研究主要集中在晶体的原位生长和动力学研究[12]。这类研究要求特殊的环境控制，对电镜的分辨率和样品的稳定性均有较高的要求。在这个传统领域中国学者几乎没有涉足。中国的电镜原位实验研究近年伴随着纳米科技的兴起得到了极大的发展。在纳米材料的力学性能研究中中国科学院金属研究所[16]，清华大学[17]和北京工业大学[18]等单位的研究人员均做出了突出的工作。如清华大学朱静院士研究组通过纳米线材料的共振试验测量得到的 ZnO 纳米线杨氏模量对于纳米线直径的依赖关系。随着纳米线的直径减小，表面效应所起作用越来越大，最终导致了小直径的纳米线的杨氏模量远高于大直径的纳米线或块体 ZnO 材料。北京大学和中国科学院物理研究所的研究组是国际上较早开展单根一维纳米结构电学性能测量的研究组，在纳米材料的电学性能特别是场电子发射研究方面做出了独具特色的工作[19, 20]。在纳米材料的原位光电性质方面，北京大学研究组[15]研究单根 ZnO 纳米线，利用扫描电镜的纳米空间分辨率可以方便地确定单个纳米线的几何位置和取向。利用电子束的成像功能，我们可以精确地控制 CL 的激发位置，通过压电陶瓷控制的纳米探针系统精确地控制 CL 探测器相对纳米线和激发点的取向。不同位置和角度的探测器可以探测到不同的激发模式，例如侧面的回音廊模式以及沿纳米线轴向的 FP 模式。这些结果为进一步系统研究纳米结构的光电等性质和发展新原理纳米器件打下了良好的基础。

3. 晶体结构确定

电子晶体学的起步虽然只比 X 射线晶体学晚了约 20 年，但电子晶体学的发展却远没有后者顺利。X 射线晶体学早已是科研工作者们广泛使用的标准方法，电子晶体学却只在近些年来才有了迅速的发展，其中主要的原因是电子与材料作用的动力学效应以及数据收集的耗时耗力。虽然有这些难以解决的问题，相比于 X 射线晶体学，电子晶体学也有着自身的优势：① 电子衍射束可以被磁场或静电场会聚形成材料在正空间的图像，从而保

持部分结构因子的相位信息；② 电子与材料的相互作用比 X 射线要强上万倍，因此可以从很小的纳米晶体得到单晶电子衍射。近些年来，利用这两个优势，电子晶体学在三维复杂结构的确定中有了长足的进步。

利用高分辨透射电子显微镜图像的三维重构（3D reconstruction，图 4）是发展较早的一个应用，这里的三维重构并不局限于二维的生物大分子晶体，也包括普通的三维小分子晶体，如氧化物、金属间化合物、沸石分子筛等。该方法一般是从不同的晶体颗粒上得到材料在几个主轴方向上的高分辨电镜照片，在每个照片中选取薄区做傅氏变化得到晶体在倒易空间中多个截面的信息。利用倒易空间中衍射点强度的对称性和相位关系，空间群一般可以被唯一确定，然后多个二维倒易空间截面可以重构出三维倒易空间[21]。由这个三维倒易空间作反傅氏变化回到正空间可以得到电势分布图，高电势位置对应于原子位置。除了确定原子位置，该方法也可用于介孔有序结构的确定，如介孔二氧化硅和介孔碳材料等[22]。

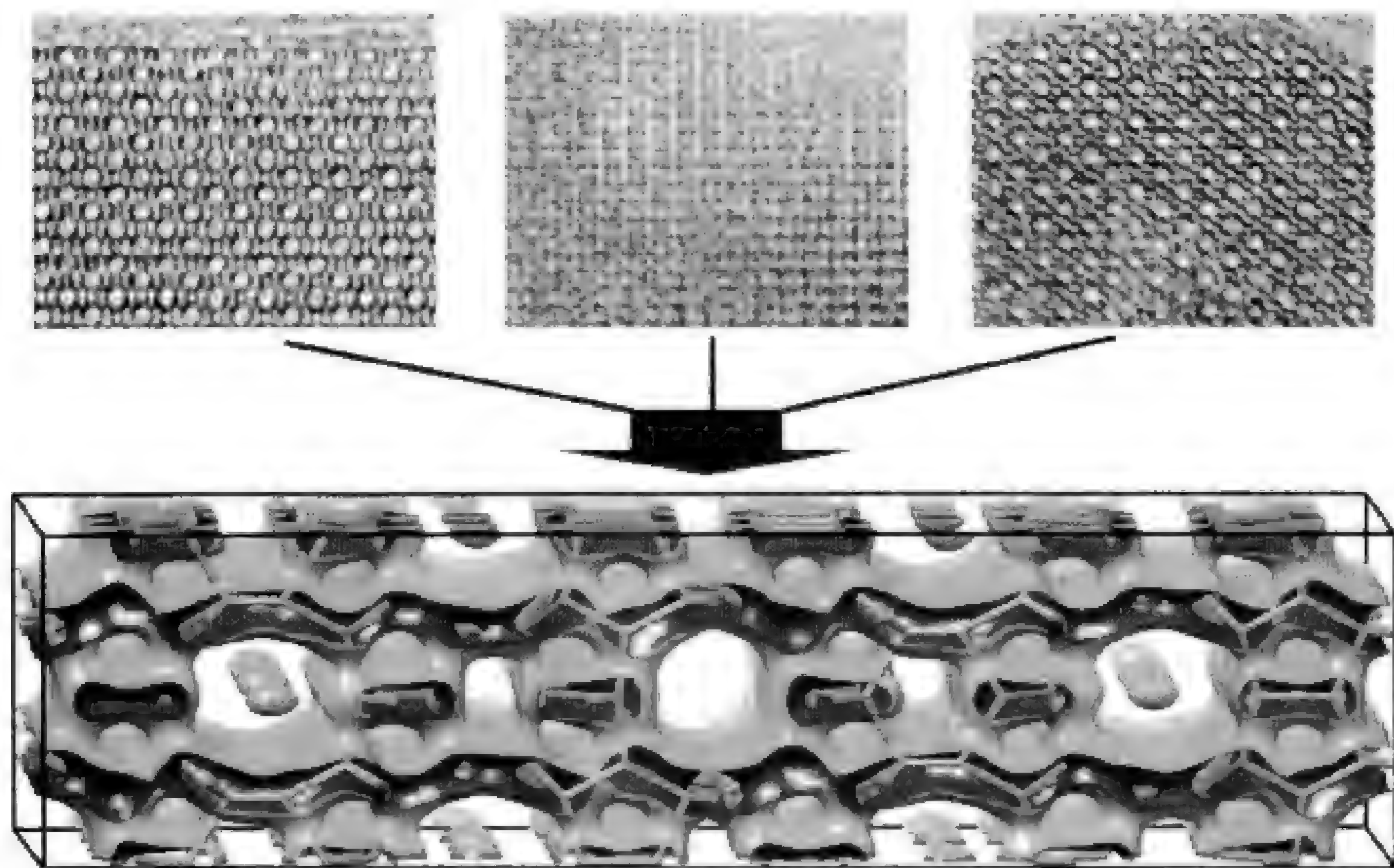


图 4　由三张高分辨电镜得到的复杂沸石结构 IM-5

利用高分辨电镜照片的三维重构一般适用于电子束不是非常敏感的样品。对于敏感样品，冷冻电镜或减弱电子束强度可以部分地解决问题，但往往分辨率还是达不到原子尺度。一个可能的解决方案就是利用电子衍射确定结构。在电子衍射模式下，单位面积样品的电子辐射量可以比高分辨电镜成像模式下小很多，样品的晶态可以保持较长时间，从而得到高分辨率的电子衍射数据。但是在传统的电子衍射数据收集中，需要手动旋转晶体到低指数方向，这种方式不仅耗时，而且动力学效应明显，使得其在结构解析中用处不是很大。在 20 世纪 90 年代，旋进电子衍射（precession electron diffraction，PED）得到了很大的发展[23]。由于任何时候电子束都不是沿正带轴方向入射，动力学效应显著降低，这种

模式下的电子衍射强度与晶体学中的结构因子更为接近，从而使得其可以直接用于二维结构的解析。

最近几年，随着电镜控制系统的自动化，三维电子衍射技术得到了快速的发展，其中主要的两种数据收集方法：① Automated Diffraction Tomography（ADT）；② Rotation Electron Diffraction（RED，图 5）。ADT 技术主要由德国的 U. Kolb 博士领导开发，他结合了旋进电子衍射和样品杆的旋转，即在每次样品杆旋转后，收集一张旋进电子衍射图，最后通过各个旋进电子衍射图之间的几何角度关系，还原出晶体的三维倒易空间[24]。ADT 一个很大的优势就是可以在不对晶体进行手动旋转的情况下实现三维电子衍射数据的收集，这样大大加快了数据收集，降低了动力学效应，同时也降低了对操作人员的要求。RED 技术主要由瑞典 Xiaodong Zou 教授领导的团队开发的，国内北京大学和吉林大学已经使用并开始进一步优化该技术[25]。RED 技术结合了粗糙的样品杆旋转和精细的电子束倾转，除了具有 ADT 技术的优点，其在各个电子衍射图之间的几何关系上更简单，这可以降低后期的衍射强度提取和数据优化的难度。通过 ADT 和 RED 技术，很多原来非常复杂的结构解析问题变得简单了，不仅在速度上有了很大的提高（单个结构的解析时间由原来的数月到数年减少为数天到几个星期），而且使得很多原来无法解决的问题变得可行（如纳米材料的晶体结构解析）。简单地说，单晶 X 射线衍射可以用来分析微米级晶体的结构，而三维电子衍射可用来分析纳米级晶体的结构，它们可以利用相同的算法（如直接法、Patternson 法、电荷翻转法，最大熵法，基因遗传法等）得到原子位置。在精修过程中，由于

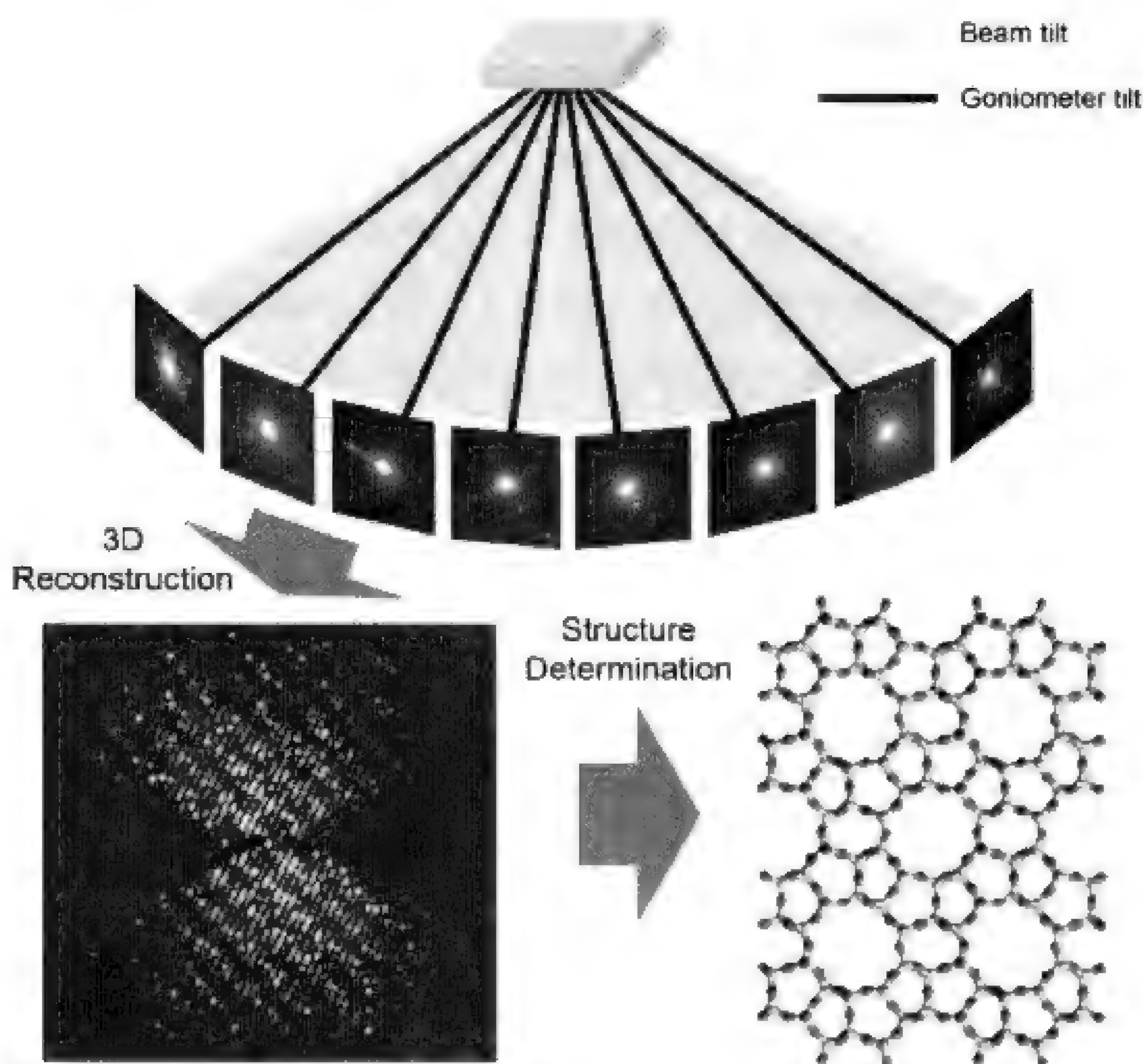


图 5　利用 RED 技术实现三维电子衍射数据收集及结构解析

残余的动力学效应和一些暂时忽略的校正，利用三维电子衍射数据精修的 R 因子一般在 20% ~ 40%，这也是近期内该技术要努力改进的地方。虽然目前的三维衍射技术把收集电子衍射的效率提高了上百倍，但是单个数据的收集依然需要约一个小时。这在一定程度上限制了这些技术在有机晶体和生物大分子晶体上的应用，进一步提高数据收集效率和改善其他数据收集条件，从而减少电子束对样品的损伤也是这个方法需要改进的地方。

除了单独确定三维晶体结构，电子晶体学也广泛地和其他技术相结合用于结构确定。由于电子晶体学和粉末 X 射线衍射技术优势互补，这两种技术被广泛地结合用以确定复杂结构。例如部分结构因子的相位信息可以从高分辨电镜照片中提取，以此为出发点，在电荷翻转方法的帮助下，可以推出粉末 X 射线衍射中所有衍射峰的相位[26]；由于电子衍射没有粉末衍射中的重叠问题，利用粗略的电子衍射强度解决粉末衍射中的重叠问题也是解决复杂结构的有效方法[27]。总之，灵活地应用电子晶体学和 X 射线晶体学各自的优缺点，更为复杂的问题可以得到解决，这也是现在电子晶体学应用发展迅速的一个方向。

（二）生命科学：冷冻电镜三维重构技术

X 射线晶体学、核磁共振波谱学、冷冻电镜（electron cryo-microscopy）三维重构是结构生物学的三大主要研究手段，在研究尺度和精度方面有不同的优势（图 6）[28]。核磁共振技术的解析分辨率高，但研究尺度较小；X 射线晶体学的研究尺度范围较宽，并能得到高分辨率的结构；冷冻电镜三维重构技术可以获得超大分子复合物的三维结构，并一般能达到纳米分辨率。冷冻电镜三维重构技术是目前研究大尺度分子复杂体系高分辨率结构的有效方法，处于快速发展中。

冷冻电镜三维重构技术的出现源于生物大分子电子显微学和冷冻电子显微镜技术的建立。生物大分子电子显微学的奠基人是 MRC 分子生物学实验室的 Aaron Klug 和他的学生 David DeRosier，他们于 1966 年在 *Nature* 上发表了一篇关于利用电子显微镜照片重构烟草花叶病毒的三维结构的著名论文，提出并建立电子显微三维重构（3D reconstruction）的一般概念和方法[29]。此后，为了解决生物大分子的脱水和辐射损伤问题，人们提出了冷冻电子显微技术和低剂量辐照技术。冷冻电子显微技术是将含水生物样品快速冷冻固定，在液氮 / 液氦温度下对其进行电镜成像，冷冻固定解决了生物样品脱水的问题，并且提高了生物样品的辐射损伤耐受能力。低剂量辐照技术可以精确控制成像区域的电子辐射剂量，从而避免样品产生不必要的辐射损伤。1984 年，Dubochet J. 等人发表了第一张病毒的冷冻电子显微照片，开创了冷冻电子显微的研究时代[30]。在冷冻电子显微技术、低剂量辐照技术和电子显微三维重构理论的基础上，一门新的研究领域形成了，即以冷冻电镜三维重构技术为主要手段的结构生物学研究。这一领域在近三十多年中在样品制备、仪器性能和数据收集处理自动化水平、图像处理技术、计算规模和能力以及重构结果分析处理技术上，均取得了重大进展，特别是进入 21 世纪后，人们利于冷冻电镜三维重构技术在生命科学研究领域进行了大量而重要的应用研究。

针对样品不同特点，应用冷冻电镜三维重构技术研究生物大分子三维结构时又有所不同，大致可以分为螺旋重构（helical reconstruction）、二维电子晶体学（two dimensional electron crystallography），单颗粒三维重构（single particle analysis）和电子断层三维重构（electron tomography）四种不同的方法。

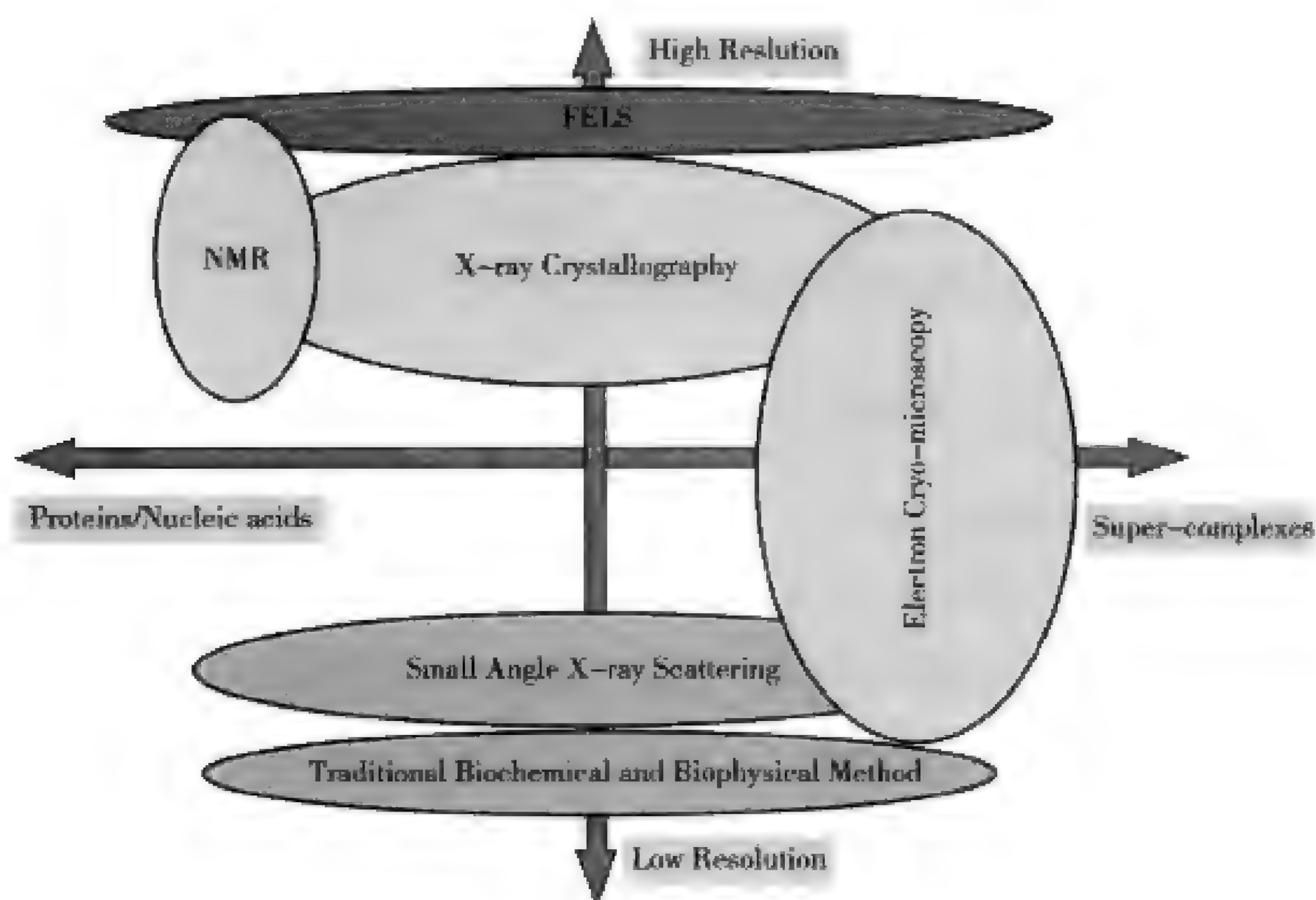


图6 结构生物学各种研究手段的比较

注：纵轴表示分辨率（从下向上，分辨率逐渐升高），横轴表示研究尺度（从左到右，尺度逐渐增大）

1. 螺旋重构

由微管蛋白（tublin）或肌动蛋白（actin）组成的细胞骨架系统、细菌的鞭毛系统、双链 DNA 系统以及烟草花叶病毒（tobacco mosaic virus）衣壳系统在天然状态下就呈现出螺旋对称性；此外，在某些特殊条件下，蛋白质等生物大分子也能够有序排列形成纤维状的具有螺旋对称性的微观结构[31]。这些具有螺旋对称性的样品可以对平行入射的电子波产生衍射现象（helical diffraction），可以通过类似晶体学的方法解出其三维结构。利用衍射方法解析螺旋对称性样品的三维结构最成功的例子就是关于乙酰胆碱受体膜蛋白的三维结构解析，Nigel Unwin 和 Yoshinori Fujiyoshi（藤吉好则）教授合作于 2003 年应用冷冻电镜研究了乙酰胆碱受体膜蛋白的螺旋管样品，测定了其螺旋衍射数据并解析了该受体膜蛋白的 4Å 分辨率的三维结构[32]。此外，像细菌鞭毛的 4Å 分辨率结构[33]和微管的 4Å 分辨率结构[34]也是通过对螺旋样品的衍射技术得到解析的。应用衍射方法处理螺旋样品要求显著的螺旋管直径和高质量的螺旋样品成像，容易弯曲的螺旋管样品比较难处理，近年来人们发展了单颗粒分析的方法来处理螺旋对称性的样品[35-37]，由于样品的螺旋对称性，沿着螺旋管方向每隔一段距离就会有重复结构出现，可以将其中不重复的独立单元选取出来，从大量的螺旋管样品中选取出的这些独立单元具有多种取向，因此通过单颗粒三维重

构的方法就可以得到该独立单元的三维结构。应用单颗粒分析方法解析螺旋样品结构在近年来取得了明显的突破，例如微管凝聚成核因子 γ-TuSC 的 8Å 分辨率结构揭示其以 13 次对称性组装起来与微管蛋白相互作用，从而引起微管形成[38]；最显著的突破当属对肌动蛋白丝（F-actin）的高分辨率结构解析，由于肌动蛋白丝的直径非常小，其冷冻电子显微图像的对比度很低、电子衍射信号很弱，在过去很难获得其高分辨率的结构，2010 年 10 月，Egelman 研究组利用单颗粒方法对肌动蛋白丝的冷冻电子显微图像进行分析，获得了接近 10Å 的三维结构[39]，与此同时，大阪大学 Namba 研究组通过能量过滤器增强了肌动蛋白丝冷冻电子显微图像的对比度，获得了 6.6Å 的三维结构，对 F-actin 的结构进行细致的分析，发现了肌动蛋白在组装前后的构象变化[40]。

2. 蛋白质电子晶体学或二维电子晶体学

蛋白质在空间中有序排列，可以形成三维晶体，也可以形成二维晶体。蛋白质二维晶体在 XY 平面内具有平移对称性，而在 Z 方向上只有一个或者几个蛋白分子的厚度。电子波照射到二维晶体上时能够发生衍射，衍射点的振幅可以通过衍射图直接测定，相位可以根据二维晶体的电子显微图像来确定。在确定了衍射振幅和相位后就可以通过逆傅立叶变换获得该二维晶体中蛋白质分子的密度投影图。通过倾斜二维晶体来获得其在不同角度下的投影图，这些投影图在经过三维重构之后就获得二维晶体内蛋白质分子的三维密度图，从而解析出该蛋白的三维结构[41]，这种方法称为蛋白质电子晶体学（Protein Electron Crystallography）。

相对于生长出适合于 X 射线晶体学研究用的三维单晶（尺寸在 10 ~ 100μm），人们认为，膜蛋白由于其天然处在生物膜的二维环境下更容易形成二维的晶体（尺寸在 100nm ~ 1μm）。因此，在 1990 年 Richard Henderson 等首次利用电子晶体学技术解出细菌紫膜蛋白（bacteriorhodopsin）的三维结构[42]之后，人们曾对利用电子晶体学研究膜蛋白的三维结构研究充满了信心。在 Richard Henderson 之后，有很多研究组开展了膜蛋白的二维晶体生长和蛋白质的二维电子晶体学研究，获得了一系列的研究成果，包括比较容易获得的蛋白质分子投影结构图，如紫细菌（*Rhodospirillum rubrum*）的捕光蛋白复合体 I（1995 年，8.5Å）[43]、无脊椎动物视紫红质（1996 年，8Å）[44]、植物叶绿素光反应系统 II（1996 年，8Å）[45]、植物液泡膜水通道蛋白（1999 年，7.7Å）[46]和牛心线粒体呼吸链复合体 I 的亚复合体（2000 年，20 ~ 25Å）[47]等。除了二维晶体投影结构图外，经过努力人们也获得了一系列膜蛋白的三维结构图，包括盐细菌视紫红质（halorhodopsin）（1995 年，7Å）[48]、紫细菌（*Rhodospirillum rubrum*）捕光蛋白（1996 年，7Å）[49]、植物叶绿素光反应系统 II（1998 年，8Å）[50]、质膜 H^+-ATPase 的开放构象（1998 年，8Å）[51]、细胞膜联结蛋白（gap junction）（1999 年，7.5Å）[52]、离子偶联的转运蛋白 NhaA（2000 年，XY 方向— 7Å，Z 方向— 14Å）[53]、甘油通道 GlpF（2000 年，6.9Å）[54]、肾脏 Na-K ATPase（2001 年，9.5Å）[55]、膀胱上皮细胞主要膜蛋白复合体（uroplakins）（2001 年，12Å）[56]、大肠杆菌药物转运膜蛋白 EmrE（2003 年，7Å）[57]、胃 H^+/K^+ ATPase

（2009 年，6.5Å）[58] 和人红细胞阴离子（Cl^-/HCO_3^-）交换通道（即反向转运体，antiporter）（2010 年，7.5Å）[59] 等。

应用蛋白质电子晶体学方法研究膜蛋白的三维结构最成功的例子是水通道蛋白（aquaporin，AQP）的结构研究。2000 年，京都大学的 Fujiyoshi 教授领导的研究组解析了人红细胞水通道蛋白 AQP1 的 3.8Å 的二维晶体结构[60]。5 年后，Fujiyoshi 教授又与哈佛大学的 Walz 和 Harrison 教授合作完成了水通道蛋白 AQP0 的 1.9Å 分辨率的二维晶体结构，该结构揭示了膜蛋白是如何与膜脂分子相互作用的[61]，这是蛋白质电子晶体学领域里程碑式的工作，证明电子晶体学可以解析膜蛋白的原子分辨率结构，并且表明电子晶体学方法可以观察到在 X 射线晶体学获得的去污剂包裹的膜蛋白结构中所无法看到的膜蛋白与磷脂分子的相互作用。之后，他们继续开展水通道蛋白二维晶体学研究，于 2009 年报道了水通道蛋白 AQP4 的 2.8Å 二维晶体结构，揭示了其选择性的水通透性的分子机理[62]；2010 年，通过解析水通道蛋白 AQP0 在大肠杆菌极性磷脂结合下的 2.5Å 结构，揭示了膜蛋白与环形磷脂的相互作用[63]。

3. 单颗粒三维重构技术

在冷冻电子显微三维重构技术中目前应用最为广泛的是单颗粒三维重构技术，也叫做单颗粒分析（single particle analysis）。该技术主要适用于具有全同性的生物大分子的结构解析。蛋白质等生物大分子的溶液样品被加载到含有微孔的碳膜上，通过快速冷冻的方法，这些大分子颗粒被包埋在玻璃态的冰层当中，它们具有全同的三维结构，只是方位取向不同，利用透射电镜采集这些颗粒分子的投影图像，通过图像处理计算出这些投影颗粒的空间取向，然后通过中央截面定理进行三维重构计算获得该颗粒分子的三维结构。在单颗粒分析中，投影颗粒空间取向的精确求解是获得高分辨率三维重构结构的关键所在，为此人们发展了不同的算法来克服电镜原始图像的低信噪比并准确计算每个颗粒的取向，这包括了等价线方法和投影匹配方法等。由于需要分析的大分子样品有不同的特征，例如具有二十面体对称性的病毒颗粒样品，具有旋转对称性的分子伴侣样品，不具有对称性的核糖体颗粒样品等，针对不同特点的单颗粒样品，在投影取向和三维重构方面有不同的算法。

对于二十面体对称病毒颗粒，由于其颗粒取向求解比较准确，并且可以利用其 60 重对称性进行密度平均，信噪比大大提高，因此应用单颗粒三维重构技术在解析病毒的三维结构方面取得了巨大的成功，近年来已经有若干近原子分辨率的病毒结构利用单颗粒方法得到解析。Grigorieff 研究组于 2008 年报道了轮状病毒（rotavirus）内衣壳蛋白 VP6 颗粒的 3.8Å 的电镜结构，这是人们利用单颗粒分析方法首次获得的 4Å 以上近原子分辨率的结构，在这样的分辨率水平下，人们已经能够清楚地看到许多较大残基的侧链[64]。随后 Chiu 研究组获得了具有感染性的 epsilon15 病毒衣壳 4.5Å 的电镜结构[65]；Zhou 研究组获得了质型多角体病毒 3.88Å 的电镜结构并发现 RNA 包装时的构象变化，从而解释了 RNA 释放与包装的偶联机制[66]。2009 年，Grigorieff 研究组又获得了外衣壳蛋白 VP7 包被的轮状病毒

颗粒 4.0Å 的结构[67]。2010 年，病毒的单颗粒三维重构分辨率进一步得到突破，这包括 I 型牛乳头瘤病毒（bovine papilloma virus Type 1）的 3.6Å 结构[68]，人腺病毒的 3.6Å 结构[69]和水生呼肠孤病毒的 3.3Å 结构[70]，这些巨大病毒的高分辨解析，使得人们可以获得其精细而准确的原子模型，揭示了病毒内部组装的复杂机制。

除了高对称性的病毒颗粒，类似分子伴侣素（chaperonin）这样具有中等对称性的大分子复合物的单颗粒三维重构研究近年来也取得了重要进展。Chiu 研究组在 2008 年报道了一型分子伴侣 GroEL 约 4Å 分辨率的电镜结构，并且对碳骨架进行了跟踪[71]，这是最早除病毒以外获得近原子分辨率的蛋白质复合体结构，之后该研究组又报道了二型分子伴侣 Mm-cpn 在 ATP · AlFx 诱导下的闭口构象的 4.3Å 分辨率结构[72]和真核细胞内的分子伴侣素 CCT 基于 4Å 分辨率电镜密度图的原子模型[73]。

对于无对称性的分子颗粒，一般比较难得到高分辨率的电镜结构，其重要原因有几个方面：首先是这类分子比较小，电镜成像的对比度相对比较差；其二是这类分子通常柔性比较强，具有多种构象，颗粒的结构全同性比较差；其三是由于没有对称性，其取向的求解精确比较困难；其四是这类分子初始模型的正确获取对于获得较高分辨率的三维结构是重要的。在对没有对称性的颗粒分子研究中，核糖体是一个典型，Frank 等实验组从 20 世纪 80 年代就开始对核糖体的电镜三维结构进行研究[74-76]，到 90 年代已经能够获得 15 ~ 25Å 左右的电镜结构[77, 78]，这些结构对后来核糖体晶体结构的解析起到非常重要的作用。近年来，不断有核糖体高分辨结构被报道，但 7Å 以上的结构[79-82]全部都是在 2009 年以后报道的，包括 Beckmann 小组报道的 5.8Å 结构[81]。以外，像囊泡转运相关的笼子蛋白（clathrin）[83]，蛋白酶体[84]等生物分子复合体的结构也是利用单颗粒三维重构方法得到的。

随着图像处理和分析技术的发展，利用单颗粒三维重构方法还可以对同时捕捉大分子复合体的不同构象状态，将这些不同构象状态进行有序连接就可以勾勒出该分子颗粒的动态构象变化，这就是所谓的具有时间分辨率的冷冻电子显微三维重构技术[85]。

4. 电子断层三维重构

除了螺旋管样品、二维晶体样品和具有全同结构的单颗粒样品外，人们希望对更加复杂的生物超分子体系的结构进行研究，如线粒体、染色质、高尔基体等。此外还有很多生物样品是无法利用螺旋重构、电子晶体学和单颗粒三维重构方法解析三维结构，例如 HIV 病毒和流感病毒等没有全同形态的大分子复合体。处理这类样品的电子显微方法叫做电子断层扫描三维重构技术。电子断层三维重构的研究尺度可以很大，可以对细胞水平上的超微结构进行重构、观察和分析，适宜对细胞器，亚细胞组装体甚至整个细胞的三维结构进行研究[86]，分辨率为 5 ~ 20nm。利用电子断层三维重构技术，已经有上百篇文献报道了有关整个细胞、细胞骨架、病毒、细胞器等的超微结构，如 Wolfgang Baumeister 等用该技术获得了真核细胞 Dictyostelium 的三维结构，其分辨率达到了 5 ~ 6nm，并在原位对核糖体和 26S 蛋白酶体等大分子复合物进行了定位观察[87]。在电子断层三维重构密度图的基

础上，人们进一步发展出了三维密度图的分子识别、分类与平均技术，应用这项技术可以进一步拓展电子断层技术的应用范围，并将其分辨率从 5nm 提高到 2nm 左右，弥补了活体细胞或细胞器三维结构与离体生物分子高分辨率结构之间的沟壑，使人们能够获得生物大分子复合体在细胞内部的天然结构[88-91]。

近年来低温电镜技术发展迅猛，人们通过低温电镜三维重构技术解析了病毒的原子分辨率结构，证明了该技术在研究生物大分子复合体高分辨率结构方面的显著优势和巨大潜力[69-92]。在此基础上，人们进一步需要努力的方向包括：如何获得复杂生物大分子复合体的高分辨率结构？如何分析复杂生物大分子复合体在细胞环境下的结构动态？这就需要解决复杂生物大分子复合体由于其不稳定性和动态性所带来的在样品制备、图像采集和图像分析处理方面的瓶颈。

针对这三个方面，最近人们开展了新的技术和方法的研究。在样品制备方面，Holger Stark 研究组提出了将密度梯度离心与梯度化学交联结合的方法 GraFix，有效解决了核糖体等生物大分子复合体的不稳定性问题[93]。Hermann Schagger 研究组应用非变性胶技术来制备低温电镜的样品，可以解决低丰度复杂生物大分子复合体的样品制备问题[94]。

在图像采集方面，一个巨大的突破就是直接电子探测器的应用。作为新型的相机，直接电子探测器可以取代 CCD 和传统的胶片，极大提高低温电镜的成像质量和保存照片中的高分辨率信息；此外，由于直接电子探测器的成像速度很快，可以将曝光过程以电影形式记录，这使得人们可以对曝光过程中的大分子漂移进行校正，从而进一步提高成像质量[95]。国际上众多电镜结构生物学实验室已经开始使用直接电子探测器开展生物大分子复合体的高分辨率结构研究。2013 年 1 月，英国剑桥 MRC 实验室的 Scheres 研究组利用直接电子探测器解析了核糖体 30S 小亚基的分辨率高达 4.0Å 的结构[96]。此外，在数据收集策略上，2011 年英国剑桥 MRC 实验室的 Richard Henderson 提出了 Tilt-pair 方法[97]。该方法对同一个生物大分子复合体样品收集两套不同倾斜角度下的低温电镜数据，利用一个角度下（通常是 0 度）数据进行图像分析和三维重构，另外一个角度下的数据可用来判定生物大分子复合体的手性，评价用于三维重构的数据质量。Tilt-pair 方法可以有效提高单颗粒三维重构中颗粒取向确定的准确度，从而提高复杂生物大分子复合体的三维重构分辨率。

在图像分析处理方面，一个显著的突破就是将统计学的方法引入到冷冻电镜的图像处理中，有效处理了复杂生物大分子复合体的动态构象问题。Scheres 与 Carazo 等首先提出将最大概然分析方法（maximum likelihood）应用到生物大分子复合体的多构象分析问题上[98]，并成功应用该方法分析了核糖体的多种功能状态[99]。2010 年，Scheres 对该算法进行了系统的总结和梳理[100]，提出了其中可能存在的模型依赖性问题，并于 2012 年将 Bayesian 统计方法引入到低温电镜单颗粒三维重构中[101]。Bayesian 方法通过计算三维模型与低温电镜数据间的 Bayesian 概率对原始数据的取向求解进行加权，从而避免传统算法中的过度拟合现象，有效解决了三维重构结果的模型依赖性问题。

在分析复杂生物大分子复合体的原位结构动态方面，人们一直在努力发展光－电关联

成像技术：通过超高分辨率光学显微技术对目标复合体进行定位，通过冷冻电子断层三维重构技术获取指定部位的三维纳米分辨率结构，将定位信息和结构信息进行整合和处理，从而获得该复合体在细胞原位的三维结构动态信息。这是生物显微成像领域的世界前沿，目前还没有成功。然而，人们已经实现了将普通荧光共聚焦显微技术与电子断层三维重构技术的关联和融合[102]，对病毒侵染[103]和细胞内吞过程中[104]的精细结构进行了观察和分析。这些技术的成功为人们最终实现光—电关联成像技术奠定了基础。

可以预见，新型的样品制备方法和数据收集策略的创新、直接电子探测器的推广和应用、现代数学分析工具的引入，将有效促进对复杂生物大分子复合体的电镜三维重构分析，从而最终实现其近原子分辨率的解析。而超高分辨率光学显微技术与高分辨率的电子断层三维重构技术的成功融合和关联将最终实现对复杂生物大分子复合体在细胞环境下的结构动态分析。

中国早在20世纪50年代就开始了电子显微镜的制造和应用工作，当时钱临照先生第一次利用电子显微镜进行研究并向世界发表了实验结果，之后我国先后研制了多台电子显微镜，包括透射电镜和探针扫描电镜，以及后来白春礼院士主持研究成功的隧道扫描电镜等。此外中国电子显微学界在郭可信先生、李方华先生等老一辈科学家的带领下利用电子显微镜在固体物理学、材料科学、表面物理学以及纳米科学开展了多方面的工作，取得了丰硕的研究成果；在生物医学电镜方面，北京大学翟中和院士和丁明孝教授利用电镜开展了多年的细胞生物学研究工作，也取得了卓越的成绩。

在应用冷冻电子显微三维重构技术研究蛋白质等生物大分子的三维结构研究方面，中国起步比较晚，最早的工作是20世纪80年代由中国科学院生物物理研究所的徐伟教授和中山大学的张景强教授建立并开展起来的；随后在90年代到21世纪初，清华大学的隋森芳教授开始了多年的电子晶体学和单颗粒三维重构研究，在对大肠杆菌蛋白转运SecYEG-SecA系统的结构研究[105、106]、对细胞内囊泡转运系统相关蛋白synaptotagmin的结构研究[107-109]、对大肠杆菌分子伴侣酶DegP的结构研究[110, 111]以及对大肠杆菌Mg离子通道蛋白的结构研究[112]方面做出了出色的工作。北京大学的尹长城教授研究组也是较早开展冷冻电子显微三维重构的实验室，他们研究了戊肝病毒的冷冻电镜结构[113]。

最近五年，中国的冷冻电子显微三维重构的研究得到了快速发展。在人才队伍方面，出现了众多以青年学者为带头人的冷冻电镜研究团队，这包括清华大学的雷建林教授、高宁教授、王宏伟教授和向烨教授，中国科学院生物物理研究所的孙飞研究员和朱平研究员，北京生命科学研究所的何万中研究员，中国科学院计算技术研究所的张法研究员，上海细胞与生物化学研究所的丛尧研究员和何勇宁研究员，上海巴斯德研究所的陈棠研究员，同济大学的祝建研究员，兰州大学的武一教授，中国科学技术大学的蔡刚教授，中山大学的张勤奋教授以及厦门大学的颜晓东教授、李少伟教授等。在学术研究方面，产出了众多出色的研究成果，这包括二十面体病毒的高分辨率结构[114-117]、核糖体组装中间态的结构[118, 119]、分子伴侣的高分辨率结构[120-122]、囊泡转运SNARE复合体解离因子的高分辨率结构[123]以及三维重构算法的研究[124, 125]。这些研究成果的产生与我国近

年来在低温电镜研究硬件设施方面的大量投入是分不开的。这包括了两台国际上最先进的Titan Krios 300kV 低温电镜（清华大学，中国科学院生物物理研究所），一台 Tecnai F30 300kV 低温电镜（北京大学）和三台 Tecnai F20 200kV 低温电镜（清华大学、巴斯德研究所、中国科学技术大学），以及其他各种高性能的冷冻电镜配套设备。

在冷冻电镜三维重构技术研究平台的建设方面，中国科学院生物物理研究所的生物成像中心走在了最前列。中科院生物物理研究所在中科院蛋白质科学研究平台二期建设（2007—2011 年）当中重点发展了生物显微三维成像技术，建成了具有国际一流水平的生物成像中心。该中心定位于生命科学研究前沿，致力于对实现生物学对象从纳观尺度到介观尺度的高分辨率三维成像技术，通过对生物超微高分辨率三维结构的研究来回答生命科学的关键问题。目前，该中心集成了超分辨率光学显微技术、冷冻电子显微技术、三维重构技术、低温扫描微加工技术、单分子荧光成像技术、原子力显微技术、光－电关联显微成像技术以及一系列生物显微成像样品技术，并承担了北京及周边地区生物显微成像技术服务工作，极大促进了相关生命科学前沿研究的进展，成为我国生命科学基础研究的重要支撑平台。目前生物成像中心拥有透射电子显微镜三台（120kV 热发射透射电子显微镜 FEI Tecnai Spirit，200kV 热发射透射电子显微镜 FEI Tecnai 20 和先进的 300kV 场发射冷冻透射电子显微镜 FEI Titan Krios），双束扫描电子显微镜一台（FEI Helios Nanolab 600i，配备了 Quaroum PT3000 低温样品载台），原子力显微镜一台，结构照明超分辨率光学显微镜（Delta Vision OMX）一台，光激活定位（PALM）超分辨率显微镜一台，全内反射荧光（TIRF）显微镜一台，激光扫描共聚焦显微镜两台（FV500、FV1000），转盘共聚焦显微镜一台（3I Marianas XL），双光子显微镜一台（FV1000MPE）。围绕这些显微设备，生物成像中心配备了完整的用于生物超微结构研究的样品制备系统，其中包括高压冷冻固定仪、快速冷冻仪、低温置换 / 脱水 / 聚合仪、临界点干燥仪、低温 / 常温超薄切片机、真空镀膜仪、表面等离子清洗仪、离子溅射仪、低温样品杆以及自主研制的连续切片自动化收集装置。此外，生物成像中心还建成了完整的显微图像数据采集、存储和处理计算机网络系统，其中包括 Leginon-Appion 冷冻透射电镜自动化数据收集和处理系统，浪潮天梭高性能计算机集群一套（100 个计算节点，1200 个计算核心）以及具有 22 台计算机终端的多媒体教室。

目前，上海和北京正在建设国家蛋白质科学研究基础设施南方中心和北方中心，在这两个蛋白质科学研究中心建设的项目中，冷冻电镜三维重构技术被纳入重点建设的内容，将会购置和安装数十台先进的电子显微镜。其中，国家蛋白质科学研究基础设施南方中心（上海）已经完成了设备的采购，将于 2013 年底完成一台 Titan Krios 300kV 冷冻电镜（含球差矫正器）、一台 Tecnai F20 200kV 冷冻电镜和一台 Tecnai Spirit 120kV 电镜的安装；而国家蛋白质科学研究基础设施北方中心（北京）也完成了一台 Titan Krios 300kV 冷冻电镜（含直接电子探测器）、一台 Tecnai F20 200kV 冷冻电镜（含直接电子探测器）和两台 Tecnai Spirit 120kV 电镜的采购任务。可以预见，随着我国在低温电镜硬件设备方面的不断投入和相关人才队伍的不断成长，我国的冷冻电镜三维重构研究将迎来历史的高速发展时期，为我国生物大分子复合体高分辨率的结构研究做出重要的贡献。

三、挑战与机遇

在传统领域，由于历史和经济的原因，我们在电子显微学整体水平上较国际发达国家尚有不少差距。但是在我国近十年科技事业蓬勃发展的大态势的推动下，我国学者在一些新兴的研究领域已经取得了很好的成绩。

像差校正电子显微学的时代才刚刚开始。随着像差校正电镜的逐渐普及，它们在高分辨电子显微学和分析电子显微学领域的优势将为晶体结构与缺陷的研究带来巨大的机会。国内目前只有物镜像差校正电镜。即将安装的其他像差校正电镜也是同一类型。所以我国的像差校正电子显微学研究近期主要在物镜像差校正电镜方面展开。预计会在以下领域取得较大进展：① 催化剂的表面结构。除了我们前面提到的纳米颗粒的整体结构，催化剂的活性和选择性显著地依赖于催化剂的表面结构，如台阶和扭折，等等。尽管用低能电子衍射对模型催化剂的表面结构进行了细致的研究，所用的样品都是特别制备的具有大面积完整区域的单晶表面。而实际使用的工业催化剂都是纳米级的小颗粒。这在催化领域被称为“材料鸿沟”（materials gap），是表面结构与催化研究的突出问题。像差校正电子显微学在提高分辨率的同时消除了离域效应，将有助于定量研究催化剂颗粒的表面结构，跨越材料鸿沟。② 材料内界面的精确结构。晶体的表面与界面是联系紧密的两种二维结构。然而，界面科学的发展明显地落后于表面科学。这在很大程度是由于透射电镜物镜像差的存在，使得界面结构的研究通常都是描述性的，难以达到像低能电子衍射和扫描隧道显微镜研究表面结构那样的精确程度。像差校正电子显微术将从根本上改变这一局面，在畴界、晶界以及异相材料界面的研究中做出重要贡献。③ 合金强化相析出的初期结构。析出强化是工程合金强化的重要方式。析出相的形成经历溶质原子富集，形核，长大等多个步骤。长大时还可能发生一系列的结构相变，是个复杂的过程。对很多合金来说，最好的强化效果发生在析出相形成和长大的初期。这时的析出相只有几个纳米甚至一两个单胞大小，结构通常也很复杂。对它们的化学成分和精确结构的研究是个有挑战性的问题。像差校正电镜将为这些问题提供理想的研究平台。

虽然近年来冷冻电镜技术得到了高速发展，但与 X 射线晶体学相比，冷冻电子显微术仍是一门年轻的学科。作为一个年轻的学科，冷冻电子显微术的发展还远未成熟。根据蛋白质数据库（Protein Data Bank，PDB）的最新统计（截至 2013 年 10 月），迄今已有超过 84000 和 10000 的生物大分子三维结构分别被 X 射线 – 晶体学和核磁共振波谱学获得。与此形成强烈反差的是仅有 600 多个冷冻电镜三维结构被收录。另一方面，虽然在理论上冷冻电镜结构解析完全能够达到原子的分辨率，然而迄今为止真正在实验中获得的原子水平高分辨结构依然还是凤毛麟角，仅局限于少量的高对称病毒结构和二维冷冻电镜晶体结构。其主要原因来自冷冻电子显微术中包括样品制备、数据收集、图像处理及结构解析等多方面存在的一系列有待攻克的“瓶颈”。

集中优势力量发展基于冷冻电子显微术的生物大分子分子机器的结构与功能的研究有望使我国的结构生物学水平达到国际领先地位。目前，我国已经具备开展世界一流的冷冻电镜结构生物学研究的新契机。首先，冷冻电子显微术作为一种具有高度潜力的蛋白质研究新技术和新方法，目前依然是一个年轻的学科，亟待发展和完善。换言之，中国和国际的起点是一致的。只要我们集中人力和财力，选择若干重点课题进行突破，就有望在这一领域一举领先。其次，冷冻电子显微术的开展耗资巨大，一台先进的冷冻电镜设备动辄花费数百万美元，同时还需要投入大量的人力资源开展图像采集和处理工作。由于受全球经济危机的影响，欧美国家对科学领域的资金投入增加有限，加之欧美国家的人力资源昂贵，这在很大程度上限制了欧美国家冷冻电子显微术的发展。而我国不断加大的科研投入和丰富的人力资源无疑使我们在这个领域有着独特的优势。因此，只要我们抓住机遇、大力投入、潜心研究，就有望在冷冻电镜三维重构研究领域取得重大突破，使中国的冷冻电镜结构生物学研究达到世界领先水平。

随着我国纳米科技研究的不断深入，经费和人力的投入的不断加强，对纳米结构进行高空间分辨率的表征和高时间和能量分辨测量正在成为可能。从仪器发展的角度来讲，这相当于在传统电镜的结构和成分维度上又增加了若干包括电场、光场、力场、化学环境等坐标，极大地拓宽了传统电镜的应用范围，同时也使得传统电镜较为被动的作用变得更为主动。特别需要指出的是一个领域的发展不是简单的硬件堆砌，更为重要的是相伴而来的方法和技术的发展，关键问题的解决，对于更广泛的交叉学科领域发展的促进。在电子显微镜中集成各类探针和其他显微技术对我国的尖端设备的精细加工提出了严重的挑战。目前我们发展的设备中许多关键的小型化设备都是在国外加工的，这个局面亟待改善。但随着我国在高端科技的发展方面投入的不断增强，可以预见在未来的 5 ~ 10 年我们在某些交叉领域，例如纳米光电材料和器件、纳米压电材料和器件等研究领域将做出更多的开创性的贡献。

参考文献

[1] D.A. Muller. Structure and bonding at the atomic scale by scanning transmission electron microscopy [J]. Nature Materials, 2009, 8(4): 263-270.

[2] L. M. Peng, S.L. Dudarev, M.J. Whelan. High-energy Electron Diffraction and Microscopy [M]. Oxford University Press, 2004.

[3] K. W. Urban, J. Mayer, J. R. Jinschek, et al. Achromatic Elemental Mapping Beyond the Nanoscale in the Transmission Electron Microscope [J]. Phys. Rev. Lett., 2010, 105(22): 226101.

[4] W. Hume-Rothery, G.V. Raynor. The Structure of Metals and Alloys, 4th edition [M]. Institute of Metals, 1962.

[5] M. Haider, S. Uhlemann, E. Schwan, et al. Electron microscopy image enhanced [J]. Nature, 1998, 392(6678): 768-769.

[6] C. Kisielowski, B. Freitag, M. Bischoff, et al. Detection of single atoms and buried defects in three dimensions by aberration-corrected electron microscope with 0.5-angstrom information limit [J]. Microscopy & Microanalysis,

2008, 14 (5) : 469–477.

[7] K.W. Urban. Studying Atomic Structures by Aberration–Corrected Transmission Electron Microscopy [J]. Science, 2008, 321 (5888) : 506–510.

[8] C.L. Jia, S. B. Mi, K. Urban, et al. Atomic–scale study of electric dipoles near charged and uncharged domain walls in ferroelectric films [J]. Nature Mater, 2008, 7: 57.

[9] R. Yu, L.H. Hu, Z.Y. Cheng, et al. Direct Subangstrom Measurement of Surfaces of Oxide Particles [J]. Phys. Rev. Lett. 2010, 105 (22) : 226101.

[10] M. R. He, R. Yu, J. Zhu. Reversible Wurtzite–Tetragonal Reconstruction in ZnO(10(1)over–bar0) Surfaces [J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51: 7744.

[11] D. Alloyeau, B. Freitag, S. Dag, et al. Atomic–resolution three–dimensional imaging of germanium self–interstitials near a surface: Aberration–corrected transmission electron microscopy [J]. Phys. Rev. B., 2009, 80 (1) : 014114.

[12] P.L. Gai, E.D. Boyes, S. Helveg, et al. Atomic–resolution environmental transmission electron microscopy for probing gas–solid reactions in heterogeneous catalysis [J]. MRS Bulletin, 2007, 32: 1044.

[13] S. Hofmann, R. Sharma, C. Ducati, et al. In situ observations of catalyst dynamics during surface–bound carbon nanotube nucleation [J]. Nano Letters, 2007, 7: 602.

[14] K. Furuya. Nanofabrication by advanced electron microscopy using intense and focused beam [J]. Sci. & Tech. Adv. Mater. 2008, 9: 014110.

[15] C.Y. Li, M. Gao, C. Ding, et al. In situ comprehensive characterization of optoelectronic nanomaterials for device purposes [J]. Nanotechnology, 2009, 20 (17) : 175703.

[16] H. Guo, P.F. Yan, Y.B. Wang, et al. Tensile ductility and necking of metallic glass [J]. Nature Materials, 2007, 6: 735.

[17] C.Q. Chen, Y. Shi, Y.S. Zhang, et al. Size dependence of Young's modulus in ZnO nanowires [J]. Phys. Rev. Lett., 2006, 96: 075505.

[18] Z. Zheng, X.D. Han, L.H. Wang, et al. Atomic Mechanisms Governing the Elastic Limit and the Incipient Plasticity of Bending Si Nanowires [J]. Nano Letters, 2009, 9 (6) : 2471–2476.

[19] M.S. Wang, L. M. Peng, J.Y. Wang, et al. Electron field emission characteristics and field evaporation of a single carbon nanotube [J]. J. Phys. Chem. B, 2005, 109 (1) : 110–113.

[20] Z. Xu, X.D. Bai, E.G. Wang, et al. Field emission of individual carbon nanotube with in situ tip image and real work function [J]. Appl. Phys. Lett., 2005, 87 (16) : 163106.

[21] J.L. Sun, X.D. Zou. Structure determination of zeolites and ordered mesoporous materials by electron crystallography [J]. Dalton Trans, 2010, 39 (48) : 8355–8362.

[22] Y. Han, D. L. Zhang, L. L. Chng, et al. A tri–continuous mesoporous material with a silica pore wall following a hexagonal minimal surface [J]. Nature Chem, 2009, 1: 123–127.

[23] H. Klein , J. David. The quality of precession electron diffraction data is higher than necessary for structure solution of unknown crystalline phases [J]. Acta Cryst. A, 2011, 67: 303.

[24] U. Kolb, T. Gorelik, C. Kubel, et al. Towards automated diffraction tomography: Part I – Data acquisition [J]. Ultramicroscopy, 2007, 107 (6–7) : 507–513.

[25] R. Martínez–Franco, M. Moliner, Y.F. Yun, et al. Synthesis of an extra–large molecular sieve using proton sponges as organic structure–directing agents [J]. PNAS, 2013, 110: 3749–3754.

[26] Ch. Baerlocher, F. Gramm, L. Massüger, et al. Structure of the polycrystalline zeolite catalyst IM–5 solved by enhanced charge flipping [J]. Science, 2007, 315 (5815) : 1113–1116.

[27] J.L. Sun, Ch. Bonneau, Á. Cantín, et al. The ITQ–37 mesoporous chiral zeolite [J]. Nature, 2009, 458 (7242) : 1154–1157.

[28] K. Zhang, Y. Zhang, Z. Hu, et al. Development and frontier of electron microscopy 3D reconstruction [J]. Acta Biophysica Sinica, 2010, 26: 209–215.

[29] A. Klug, D. J. De Rosier. Optical filtering of electron micrographs: reconstruction of one–sided images [J]. Nature,

1966, 212: 29–32.

[30] M. Adrian, J. Dubochet, J. Lepault, et al. Cryo–electron microscopy of viruses [J] . Nature, 1984, 308: 32–36.

[31] S. Lata, G. Schoehn, A. Jain, et al. Helical structures of ESCRT–III are disassembled by VPS4 [J] . Science, 2008, 321: 1354–1357.

[32] A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi , N. Unwin. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore [J] . Nature, 2003, 423: 949–955.

[33] K. Yonekura, S. Maki–Yonekura , K. Namba. Complete atomic model of the bacterial flagellar filament by electron cryomicroscopy [J] . Nature, 2003, 424: 643–650.

[34] H. Li, D. J. DeRosier, W. V. Nicholson, et al. Microtubule structure at 8 A resolution [J] . Structure, 2002, 10: 1317–1328.

[35] E. H. Egelman. A robust algorithm for the reconstruction of helical filaments using single–particle methods [J] . Ultramicroscopy, 2000, 85: 225–234.

[36] C. Sachse, J. Z. Chen, P. D. Coureux, et al. High–resolution Electron Microscopy of Helical Specimens: A Fresh Look at Tobacco Mosaic Virus [J] . Journal of Molecular Biology, 2007, 371: 812–835.

[37] V. H. Ramey, H. W. Wang , E. Nogales. Ab initio reconstruction of helical samples with heterogeneity, disorder and coexisting symmetries [J] . J Struct Biol, 2009, 167: 97–105.

[38] J. M. Kollman, J. K. Polka, A. Zelter, et al. Microtubule nucleating gamma–TuSC assembles structures with 13–fold microtubule–like symmetry [J] . Nature, 2010, 466: 879–882.

[39] V. E. Galkin, A. Orlova, G. F. Schroder, et al. Structural polymorphism in F–actin [J] . Nat Struct Mol Biol, 2010, 17: 1318–1323.

[40] T. Fujii, A. H. Iwane, T. Yanagida, et al. Direct visualization of secondary structures of F–actin by electron cryomicroscopy [J] . Nature, 2010, 467: 724–728.

[41] L. A. Amos, R. Henderson, P. N. Unwin. Three–dimensional structure determination by electron microscopy of two–dimensional crystals [J] . Prog Biophys Mol Biol, 1982, 39: 183–231.

[42] R. Henderson, J. M. Baldwin, T. A. Ceska, et al. Model for the structure of bacteriorhodopsin based on high–resolution electron cryo–microscopy [J] . J Mol Biol, 1990, 213: 899–929.

[43] S. Karrasch, P. A. Bullough , R. Ghosh. The 8.5 A projection map of the light–harvesting complex I from Rhodospirillum rubrum reveals a ring composed of 16 subunits [J] . Embo J, 1995, 14: 631–638.

[44] A. Davies, G. F. Schertler, B. E. Gowen, et al. Projection structure of an invertebrate rhodopsin [J] . J Struct Biol, 1996, 117: 36–44.

[45] K. Nakazato, C. Toyoshima, I. Enami, et al. Two–dimensional crystallization and cryo–electron microscopy of photosystem II [J] . J Mol Biol, 1996, 257: 225–232.

[46] M. J. Daniels, M. J. Chrispeels , M. Yeager. Projection structure of a plant vacuole membrane aquaporin by electron cryo–crystallography [J] . J Mol Biol, 1999, 294: 1337–1349.

[47] L. A. Sazanov , J. E. Walker. Cryo–electron crystallography of two sub–complexes of bovine complex I reveals the relationship between the membrane and peripheral arms [J] . J Mol Biol, 2000, 302: 455–464.

[48] W. A. Havelka, R. Henderson, D. Oesterhelt. Three–dimensional structure of halorhodopsin at 7 A resolution [J] . J Mol Biol, 1995, 247: 726–738.

[49] H. Savage, M. Cyrklaff, G. Montoya, et al. Two–dimensional structure of light harvesting complex II (LHII) from the purple bacterium Rhodovulum sulfidophilum and comparison with LHII from Rhodopseudomonas acidophila [J] . Structure, 1996, 4: 243–252.

[50] K. H. Rhee, E. P. Morris, J. Barbe, et al. Three–dimensional structure of the plant photosystem II reaction centre at 8 A resolution [J] . Nature, 1998, 396: 283–286.

[51] M. Auer, G. A. Scarborough , W. Kuhlbrandt. Three–dimensional map of the plasma membrane H+–ATPase in the open conformation [J] . Nature, 1998, 392: 840–843.

[52] V. M. Unger, N. M. Kumar, N. B. Gilul, et al. Two–dimensional crystallization, and electron cryo–crystallography of

recombinant gap junction membrane channels[J]. J Struct Biol, 1999, 128: 98–105.

[53] K. A. Williams. Three–dimensional structure of the ion–coupled transport protein NhaA [J]. Nature, 2000, 403: 112–115.

[54] H. Stahlberg, T. Braun, B. de Groot, et al. The 6.9–A structure of GlpF: a basis for homology modeling of the glycerol channel from Escherichia coli[J]. J Struct Biol, 2000, 132: 133–141.

[55] H. Hebert, P. Purhonen, H. Vorum, et al. Three–dimensional structure of renal Na,K–ATPase from cryo–electron microscopy of two–dimensional crystals[J]. J Mol Biol, 2001, 314: 479–494.

[56] G. T. Oostergetel, W. Keegstra, A. Brisson. Structure of the major membrane protein complex from urinary bladder epithelial cells by cryo–electron crystallography[J]. J Mol Biol, 2001, 314: 245–252.

[57] I. Ubarretxena–Belandia, J. M. Baldwin, S. Schuldiner, et al. Three–dimensional structure of the bacterial multidrug transporter EmrE shows it is an asymmetric homodimer[J]. EMBO J, 2003, 22: 6175–6181.

[58] K. Abe, K. Tani, T. Nishizaw, et al. Inter–subunit interaction of gastric H+,K+–ATPase prevents reverse reaction of the transport cycle[J]. EMBO J, 2009, 28: 1637–1643.

[59] T. Yamaguchi, Y. Ikeda, Y. Abe, et al. Structure of the membrane domain of human erythrocyte anion exchanger 1 revealed by electron crystallography[J]. J Mol Biol, 2010, 397: 179–189.

[60] K. Murata, K. Mitsuoka, T. Hirai, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin–1 [J]. Nature, 2000, 407: 599–605.

[61] T. Gonen, Y. Cheng, P. Sliz, et al. Lipid–protein interactions in double–layered two–dimensional AQP0 crystals [J]. Nature, 2005, 438: 633–638.

[62] K. Tani, T. Mitsuma, Y. Hiroaki, et al. Mechanism of aquaporin–4's fast and highly selective water conduction and proton exclusion[J]. J Mol Biol, 2009, 389: 694–706.

[63] R. K. Hite, Z. Li, T. Walz. Principles of membrane protein interactions with annular lipids deduced from aquaporin–0 2D crystals[J]. EMBO J, 2010, 29: 1652–1658.

[64] X. Zhang, E. Settembre, C. Xu, et al. Near–atomic resolution using electron cryomicroscopy and single–particle reconstruction[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 1867–1872.

[65] W. Jiang, M. L. Baker, J. Jakana, et al. Backbone structure of the infectious epsilon15 virus capsid revealed by electron cryomicroscopy[J]. Nature, 2008, 451: 1130–1134.

[66] X. Yu, L. Jin, Z. H. Zhou. 3.88 A structure of cytoplasmic polyhedrosis virus by cryo–electron microscopy [J]. Nature, 2008, 453: 415–419.

[67] J. Z. Chen, E. C. Settembre, S. T. Aoki, et al. Molecular interactions in rotavirus assembly and uncoating seen by high–resolution cryo–EM[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 10644–10648.

[68] M. Wolf, R. L. Garcea, N. Grigorieff, et al. Subunit interactions in bovine papillomavirus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107: 6298–6303.

[69] H. Liu, L. Jin, S. B. Koh, et al. Atomic structure of human adenovirus by cryo–EM reveals interactions among protein networks[J]. Science, 2010, 329: 1038–1043.

[70] X. Zhang, L. Jin, Q. Fang, et al. 3.3 A cryo–EM structure of a nonenveloped virus reveals a priming mechanism for cell entry[J]. Cell, 2010, 141: 472–482.

[71] S. J. Ludtke, M. L. Baker, D. H. Chen, et al. De novo backbone trace of GroEL from single particle electron cryomicroscopy[J]. Structure, 2008, 16: 441–448.

[72] J. Zhang, M. L. Baker, G. F. Schroder, et al. Mechanism of folding chamber closure in a group II chaperonin [J]. Nature, 2010, 463: 379–383.

[73] Y. Cong, M. L. Baker, J. Jakana, et al. 4.0–A resolution cryo–EM structure of the mammalian chaperonin TRiC/CCT reveals its unique subunit arrangement[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107: 4967–4972.

[74] J. Frank, A. Verschoor, M. Boublik. Multivariate statistical analysis of ribosome electron micrographs. L and R lateral views of the 40 S subunit from HeLa cells[J]. J Mol Biol, 1982, 161: 107–133.

[75] J. Frank, J. P. Bretaudiere, J. M. Carazo, et al. Classification of images of biomolecular assemblies: a study of

ribosomes and ribosomal subunits of Escherichia coli [J] . J Microsc, 1988, 150: 99–115.

[76] T. Wagenknecht, J. M. Carazo, M. Radermacher, et al. Three–dimensional reconstruction of the ribosome from Escherichia coli [J] . Biophys J, 1989, 55: 455–464.

[77] J. Frank, A. Verschoor, Y. Li, et al. A model of the translational apparatus based on a three–dimensional reconstruction of the Escherichia coli ribosome [J] . Biochem Cell Biol, 1995, 73: 757–765.

[78] J. Frank, J. Zhu, P. Penczek, et al. A model of protein synthesis based on cryo–electron microscopy of the E. coli ribosome [J] . Nature, 1995, 376: 441–444.

[79] T. Becker, S. Bhushan, A. Jarasch, et al. Structure of monomeric yeast and mammalian Sec61 complexes interacting with the translating ribosome [J] . Science, 2009, 326: 1369–1373.

[80] J. C. Schuette, F. V. T . Murphy, A. C. Kelley, et al. GTPase activation of elongation factor EF–Tu by the ribosome during decoding [J] . EMBO J, 2009, 28: 755–765.

[81] B. Seidelt, C. A. Innis, D. N. Wilson, et al. Structural insight into nascent polypeptide chain–mediated translational stalling [J] . Science, 2009, 326: 1412–1415.

[82] E. Villa, J. Sengupta, L. G. Trabuco, et al. Ribosome–induced changes in elongation factor Tu conformation control GTP hydrolysis [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 1063–1068.

[83] A. Fotin, Y. Cheng, P. Sliz, et al. Molecular model for a complete clathrin lattice from electron cryomicroscopy [J] . Nature, 2004, 432: 573–579.

[84] J. Rabl, D. M. Smith, Y. Yu, et al. Mechanism of gate opening in the 20S proteasome by the proteasomal ATPases [J] . Mol Cell, 2008, 30: 360–368.

[85] N. Fischer, A. L. Konevega, W. Wintermeyer, et al. Ribosome dynamics and tRNA movement by time–resolved electron cryomicroscopy [J] . Nature, 2010, 466: 329–333.

[86] B. F. McEwen, M. Marko. The emergence of electron tomography as an important tool for investigating cellular ultrastructure [J] . J Histochem Cytochem, 2001, 49: 553–564.

[87] O. Medalia, I. Weber, A. S. Frangakis, et al. Macromolecular architecture in eukaryotic cells visualized by cryoelectron tomography [J] . Science, 2002, 298: 1209–1213.

[88] F. Forster, O. Medalia, N. Zauberman, et al. Retrovirus envelope protein complex structure in situ studied by cryo–electron tomography [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102: 4729–4734.

[89] A. S. Frangakis, J. Bohm, F. Forster, et al. Identification of macromolecular complexes in cryoelectron tomograms of phantom cells [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99: 14153–14158.

[90] K. Grunewald, P. Desai, D. C. Winkler, et al. Three–dimensional structure of herpes simplex virus from cryo–electron tomography [J] . Science, 2003, 302: 1396–1398.

[91] P. Zhu, J. Liu, J. Bess, et al. Distribution and three–dimensional structure of AIDS virus envelope spikes [J] . Nature, 2006, 441: 847–852.

[92] L. P. Cheng, J. C. Sun, K. Zhang, et al. Atomic model of a cypovirus built from cryo–EM structure provides insight into the mechanism of mRNA capping [J] . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108: 1373–1378.

[93] B. Kastner, N. Fischer, M. M. Golas, et al. GraFix: sample preparation for single–particle electron cryomicroscopy [J] . Nat Methods, 2008, 5: 53–55.

[94] I. Wittig, H. P. Braun, H. Schagger. Blue native PAGE [J] . Nat Protoc, 2006,1: 418–428.

[95] A. F. Brilot, J. Z. Chen, A. Cheng, et al. Beam–induced motion of vitrified specimen on holey carbon film [J] . J Struct Biol, 2012, 177: 630–637.

[96] X. C. Bai, I. S. Fernandez, G. McMullan, et al. Ribosome structures to near–atomic resolution from thirty thousand cryo–EM particles [J] . Elife, 2013, 2: e00461.

[97] R. Henderson, S. Chen, J. Z. Chen, et al. Tilt–pair analysis of images from a range of different specimens in single–particle electron cryomicroscopy [J] . Journal of Molecular Biology, 2011, 413: 1028–1046.

[98] S. H. W. Scheres, M. Valle, R. Nuñez, et al. Maximum–likelihood Multi–reference Refinement for Electron

Microscopy Images[J]. J Mol Biol, 2005, 348: 139–149.

[99] S. H. Scheres, H. Gao, M. Valle, et al. Disentangling conformational states of macromolecules in 3D–EM through likelihood optimization[J]. Nat Methods, 2007, 4: 27–29.

[100] S. H. Scheres. Classification of structural heterogeneity by maximum–likelihood methods[J]. Methods Enzymol, 2010, 482: 295–320.

[101] S. H. Scheres. A Bayesian view on cryo–EM structure determination[J]. Journal of Molecular Biology, 2012, 415: 406–418.

[102] W. Kukulski, M. Schorb, S. Welsch, et al. Correlated fluorescence and 3D electron microscopy with high sensitivity and spatial precision[J]. J Cell Biol, 2011, 192: 111–119.

[103] S. Jun, D. Ke, K. Debiec, et al. Direct visualization of HIV–1 with correlative live–cell microscopy and cryo–electron tomography[J]. Structure, 2011, 19: 1573–1581.

[104] W. Kukulski, M. Schorb, M. Kaksonen, et al. Plasma Membrane Reshaping during Endocytosis Is Revealed by Time–Resolved Electron Tomography[J]. Cell, 2012, 150: 508–520.

[105] H. W. Wang, Y. Chen, H. Yang, et al. Ring–like pore structures of SecA: implication for bacterial protein–conducting channels[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100: 4221–4226.

[106] Y. Chen, X. Pan, Y. Tang, et al. Full–length Escherichia coli SecA dimerizes in a closed conformation in solution as determined by cryo–electron microscopy[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 28783–28787.

[107] Y. Wu, Y. He, J. Bai, et al. Visualization of synaptotagmin I oligomers assembled onto lipid monolayers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 2082–2087.

[108] J. Liu, Y. Wei, T. Guo, et al. The positively charged residues in the fragment 71 – 77 of complexin is required for its binding to SNARE complex[J]. IUBMB Life, 2007, 59: 84–89.

[109] F. Zhang, S. Sun, D. Feng, et al. A novel strategy for the invasive toxin: hijacking exosome–mediated intercellular trafficking[J]. Traffic, 2009, 10: 411–424.

[110] J. Jiang, X. Zhang, Y. Chen, et al. Activation of DegP chaperone–protease via formation of large cage–like oligomers upon binding to substrate proteins[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 11939–11944.

[111] Q. T. Shen, X. C. Bai, L. F. Chang, et al. Bowl–shaped oligomeric structures on membranes as DegP's new functional forms in protein quality control[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 4858–4863.

[112] S. Z. Wang, Y. Chen, Z. H. Sun, et al. Escherichia coli CorA periplasmic domain functions as a homotetramer to bind substrate[J]. J Biol Chem, 2006, 281: 26813–26820.

[113] T. S. Guu, Z. Liu, Q. Ye, et al. Structure of the hepatitis E virus–like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 12992–12997.

[114] Z. Hu, X. Tian, Y. Zhai, et al. Cryo–electron microscopy reconstructions of two types of wild rabbit hemorrhagic disease viruses characterized the structural features of Lagovirus[J]. Protein & Cel, 2010, 1: 48–58.

[115] L. Cheng, J. Sun, K. Zhang, et al. Atomic model of a cypovirus built from cryo–EM structure provides insight into the mechanism of mRNA capping[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011: 108: 1373–1378.

[116] C. Yang, G. Ji, H. Liu, et al. Cryo–EM structure of a transcribing cypovirus[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109: 6118–6123.

[117] X. Wang, F. Xu, J. Liu, et al. Atomic model of rabbit hemorrhagic disease virus by cryo–electron microscopy and crystallography[J]. PLoS Pathog, 2013, 9: e1003132.

[118] Q. Guo, Y. Yuan, Y. Xu, et al. Structural basis for the function of a small GTPase RsgA on the 30S ribosomal subunit maturation revealed by cryoelectron microscopy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 13100–13105.

[119] Q. Guo, S. Goto, Y. Chen, et al. Dissecting the in vivo assembly of the 30S ribosomal subunit reveals the role of RimM and general features of the assembly process[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41: 2609–2620.

[120] Y. Huo, Z. Hu, K. Zhang, et al. Crystal structure of group II chaperonin in the open state[J]. Structure, 2010, 18: 1270–1279.

[121] X. C. Bai, X. J. Pan, X. J. Wang, et al. Characterization of the structure and function of Escherichia coli DegQ as a representative of the DegQ-like proteases of bacterial HtrA family proteins [J]. Structure, 2011, 19: 1328-1337.

[122] R. A. Quinlan, Y. Zhang, A. Lansbury, et al. Changes in the quaternary structure and function of MjHSP16.5 attributable to deletion of the IXI motif and introduction of the substitution, R107G, in the alpha-crystallin domain [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2013, 368: 20120327.

[123] L. F. Chang, S. Chen, C. C. Liu, et al. Structural characterization of full-length NSF and 20S particles [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19: 268-275.

[124] M. Li, G. Xu, C. O. Sorzano, et al. Single-particle reconstruction using L(2)-gradient flow [J]. Journal of structural biology, 2011, 176: 259-267.

[125] X. Wan, F. Zhang, Q. Chu, et al. Three-dimensional reconstruction using an adaptive simultaneous algebraic reconstruction technique in electron tomography [J]. Journal of structural biology, 2011, 175: 277-287.

撰稿人：彭练矛　于　荣　朱　静　尹长城
高　旻　陈　清　孙　飞　孙俊良

药物晶体学研究进展

一、引言

药物晶体学（drug crystallography）属晶体学的功能分支领域。药物晶体学是将固体物质结晶状态与药物的临床功能相结合，旨在揭示临床应用中由晶型物质状态变化引起药品的有效、安全与质量变化的科学问题。药物晶体学属国际近年来发展的新兴学科，是被国际药学领域广泛重视的热点学科领域。药物晶体学研究涵盖了药学和晶体学，属化学、物理学、生物学等多学科交叉研究范畴。

化学物质由于离子、原子、分子的对称性质或排列规律变化可形成两种或两种以上的不同固体物质状态，被称为固体物质中的多晶型现象（polymorphism）。固体中的多晶型物质状态可以表现出不同的物理性质或化学性质。固体化学物质的多晶型现象属于自然界的固有现象，受到人类对未知认识的限制，自然界中许多化学物质的多晶型现象尚未被发现。

固体给药方式方便患者并易于接受，所以在药物中约80%药品采用固体口服制剂。多晶型现象亦存在于固体药物中，称为药物晶型（drug polymorphism），多晶型物质状态不仅可以表现出不同的物理性质或化学性质不同，更重要的是能够改变药品在临床治疗中的作用、毒副反应、药品质量等。

国际药学领域经历了“单体药物”、“高纯度药物”、“手性药物”、“晶型药物”的发展阶段，随着我国和国际晶体学科学技术进步，延伸并推动了药学科学事业的发展进步，“晶型药物”已经成为国际药物科学的热点发展方向，“晶型药物”代表了我国乃至国际化学药物的最高科学技术和药品质量水平。

中国晶体学会于2010年开始筹备组建我国的“中国晶体学会药物晶体学专业委员会”，全称于2011年7月25日正式登记成立。专业委员会旨在解决我国药学研究发展中的相关晶体学科学难题。

二、我国的晶型药物发展现状

（一）基础理论发展

科学技术发展需要基础理论支撑。我国药物晶体学发展也经历了晶型药物基础理论的发展过程。通过对我国近二十年的药物晶体学数据与文献资料挖掘总结，2009 年由人民卫生出版社出版了我国首部药物晶体学学术专著《晶型药物》[1]，截至今日该书已经成为我国从事药学教学的基础理论教材，是我国药学研究机构和制药企业进行晶型药物研发的基础理论依据。

1. 药物多晶型现象的成因

《晶型药物》揭示了化学药物形成多晶型现象的主要成因，阐明引起的晶型物质状态变化包括：① 分子排列从有序到无序状态（晶体到非晶体）；② 分子对称性改变；③ 分子构型构象变化；④ 分子作用力变化（氢键、盐键、配位键、范德华力）；⑤ 结晶水或结晶溶剂变化（种类与数量）；⑥ 分子成盐（种类与数量）等均属于晶体学的药物晶型研究范畴。

2. 晶型物质状态对成药性影响

《晶型药物》给出了当药物中使用了化合物的不同晶型物质状态时：① 可引起药物样品自身的颜色、密度、硬度、熔点、溶解度、稳定性等物理性质和化学性质的改变；② 可导致药物在生物体内作用时的吸收、分布与代谢规律特征改变，从而降低药物临床治疗作用、增加药物毒副作用、降低药品质量。

3. 优势药物晶型物质新观念

《晶型药物》提出了优势药物晶型新概念：① 药物晶型物质必须能够保证药品发挥最佳的临床治疗作用；② 药物晶型物质不会增加药品的毒性或副作用；③ 药物晶型物质能够保证药品在流通及贮存环节状态稳定。为药物的晶型物质状态选择提供了科学依据。

4. 药物的晶型研究策略与方法

《晶型药物》给出创新药和仿制药的晶型研究策略与方法，包括：① 未知晶型物质的发现与筛查方法（化学法、物理法、联合法），以寻找发现更多的未知新晶型物质状态；② 纯晶型物质常用制备工艺方法，为优势药物晶型选择提供晶型物质基础；③ 优势药物晶型的评价方法（生物有效性、药物安全性、质量可控性）；④ 晶型物质状态的定性鉴别分析方法，为优势药物晶型识别提供有效检测技术；⑤ 晶型标准（原料药、制剂）；

⑥ 晶型药物的产业化制备方法（直接法、间接法）等。为我国从事晶型药物研发和生产的科学工作者提供了可以借鉴的指导。

5. 晶型药物物质的稳定性

通常认为晶型物质状态越稳定其成药性越好。事实上，晶型物质状态的稳定性是相对的，只要采取适当条件措施，保证药品不发生转晶现象，亚稳定晶型亦有成药性。例如我们使用了亚稳态的晶型物质，需要对药品采取包衣、避光、密封等处理，保证药品中晶型物质在运输、储存、流通、给药等环节中不发生转晶现象即可。

6. 晶型药物物质的溶解性

通常人们认为难溶性药物更容易形成多晶型现象，其多晶型物质状态可影响到药品的质量与临床疗效。但通过大量的科学研究数据证明，多晶型现象不仅存在于水难溶性药物中，水易溶性药物同样可以存在多晶型现象，而且晶型物质状态对药品的质量与临床疗效也会产生影响。这一研究结论可能将会改变人类既往的药物研发思路，即仅重视难溶性药物的多晶型现象研究，而忽视对易溶性药物多晶型现象的关注。

药物晶型物质的溶解性评价属体外方法，其晶型物质的溶解性质与药物在生物体内的吸收可以有一定的相关性，但也有研究结果证明，晶型物质的溶解度、药物制剂的溶出度与药物在人体内的吸收并不一定完全相关。所以对于晶型药物的最佳评价方法应采用生物学试验证明。

7. 对无定型态晶型药物认识

一般认为较晶态晶型药物而言，无定型态晶型药物应具有更佳的溶解性和较差的物质稳定性。但通过大量科学研究数据证明通常人类对无定型态晶型药物的认识是不准确的，某些药品符合，某些药物不符合，其比例各约占 50%。这一研究结论可能将会改变人类对药物制剂中的固体分散技术一定会增加药物治疗作用的理论。

（二）国家政策发展

1. 国家药监机构对药物研发的晶型规定

中国食品药品监督管理局（CFDA）颁布的化学药仿制药研究技术指导原则[2]中明确规定了仿制药物应与上市原料药的晶型具有一致性或等同性，说明晶型物质状态对药品的重要作用；目前我国已经将美国食品药品管理局（FDA）颁布的仿制药晶型研究的技术指导原则[3]作为我国晶型药物管理的参照技术指导原则使用。

2. 药典拟增加晶型药物质量控制规定

中国药典委员会通过“十一五”与“十二五”规划期间针对我国上市药品开展的多晶

型品种与有效检测技术方法研究，拟在我国新版《中国药典》中增加关于晶型药物的质量控制技术指导原则内容，以填补对我国晶型药物质量管理的技术法规不足的现状。

（三）研究领域发展

1. 晶型药物品种研究

（1）药典收载药物的多晶型

目前已经发现了《中国药典》2010版收载的化学药品中约有上百种药品存在多晶型现象，例如血管紧张素转移酶抑制降血压药物卡托普利[4]、钙通道阻滞降血压药物尼群地平[5, 6]及尼莫地平[7-9]、心血管扩张药物葛根素[10-12]、抗惊厥与镇痛药物卡马西平[13, 14]、降转氨酶药物联苯双酯[15, 16]、广谱抗菌药物罗红霉素[17-19]及头孢克肟[20]等。通过多晶型研究发现西咪替丁存在5种晶型[21, 22]、罗通定存在3种晶型[23]、利培酮存在2种晶型[24]、沙利度胺存在3种晶型[25]、利巴韦林存在4种晶型[26]、氢化可的松存在3种晶型[27]、诺氟沙星存在4种晶型[28-30]等，绝大多数晶型物质状态为近年研究新发现。

通过对上述市售药品的进一步研究发现，我国不同制药企业生产的同一种药品使用的晶型种类各异；通过动物实验证明不同晶型药品在生物学上存在显著差异，说明在人类疾病治疗过程中的药品临床疗效不同。鉴于目前我国药典中没有收载这些药品的药用晶型标准，故企业生产中无法进行晶型质量控制。研究提示晶型物质状态已成为制约我国药品质量的重要影响因素之一，《中国药典》收载化学药品在晶型质量控制上缺少质量控制标准和方法，已经成为严重影响和制约我国药物发展与药品质量，影响药物临床作用，影响人民健康的一个重要科学问题。

（2）仿制药物的多晶型

我国属仿制药大国，化学药中90%以上为仿制药品种。所以我国的药品发展紧随国际药学发展方向。近年来，国际各大知名制药生产企业将药物的晶型研究作为新药研究重点方向，我国仿制药已经步入晶型药物研究时代。

例如，新上市的国际临床一线药物品种血小板聚集抑制剂治疗外周动脉硬化新药氯吡格雷硫酸氢盐[31, 32]、自由基清除剂治疗脑梗死新药依达拉奉[33-35]、抑制麦角甾醇的生物合成治疗抗真菌新药伏立康唑[36]、褪黑素受体激动剂治疗抗抑郁新药阿戈美拉汀[37-39]、黄嘌呤氧化酶抑制剂治疗痛风新药非布司他[40-42]、酪氨酸激酶抑制剂治疗粒细胞白血病新药伊马替尼[43-45]、抑制乙型肝炎病毒（HBV）多聚酶治疗抗病毒新药恩替卡韦[46]、抗新血管生成治疗抗骨髓瘤和骨髓增生新药雷利度胺[47, 48]、血管平滑肌舒张治疗扩张血管新药法舒地尔[49]等著名药品都属晶型药物，在药品质量标准中附有药用晶型物质种类。

（3）创新药物的多晶型

随着科学技术进步，人类对未知物质世界认识技术手段不断丰富，多晶型关键研究技术体系的建立，我国的药物研究所机构和制药企业十分重视创新药物的多晶型研究，并在药物研发早期开展多晶型研究，寻找优势药用晶型物质，以保证开发的药品具有与国际晶

型药物质量接轨的最佳临床治疗作用。

我国Ⅰ类创新药物在晶型研究中发现，80% 以上创新化学药物品种存在多晶型现象，多晶型种类在 5 种以上约占 50%，多晶型现象因分子排列规律变化、分子有序与无序状态改变、结晶水或结晶溶剂介入约占晶型物质的 70%。我国在提高创新晶型药物质量和晶型标准同时，也在积极申请国家发明专利或国际专利，注重对优势药物晶型的知识产权保护，以保证药品走向市场的国际竞争能力。

2. 晶型标准物质研究

鉴于药品中使用的晶型物质状态有特定的要求，晶型标准属国际各大知名制药企业的核心机密垄断技术，而我国在晶型药物管理方面尚属起步阶段，目前在国际和我国市场上缺乏药品的晶型物质标准，造成我国制药企业在晶型药物的生产质量中无晶型标准可依。

中国医学科学院药物研究所依据《中华人民共和国计量法》《中华人民共和国标准化法》《中华人民共和国产品质量法》《标准物质管理办法》与《一级标准物质技术规范》，并参照《中华人民共和国药典》2010 版率先在我国开展了符合国际计量标准，具备国际互认功能的国家级有证晶型标准物质研究，其中利巴韦林晶 A 型熔点标准物质、利巴韦林晶 B 型熔点标准物质、利巴韦林晶 C 型熔点标准物质已通过国家标准物质管理委员会组织专家评审，并获得国家质检总局颁发《国家级标准物质证书》和《计量器具生产许可证》[GBW（E）130402，GBW（E）130403，GBW（E）130404，国制标物 10001231，证字第 1296]。

研究成果改写了我国药学领域没有晶型物质标准与标准物质或对照品的现状，填补了我国药物的晶型标准空白，解决了我国药学领域的科学难题。研制的晶型有证计量标准物质具备量值溯源和量值传递功能，可用于仪器校准、方法确认、产品质控等，提供了晶型物质标准、晶型标准物质、晶型检测分析方法，提高了我国晶型药品技术水平，缩小与国际晶型药品质量差距，提供了有效技术支撑。

3. 新技术新方法研究

（1）晶型筛查技术

晶型筛查是研究药物是否存在多晶型现象的关键技术，其目的是寻找发现尽可能多的药物不同晶型物质状态。晶型筛查技术涉及化学方法、物理方法、化学物理联合方法等。化学方法包括晶体生长法、沉淀法、溶剂去除法等，主要影响因素为溶剂体系选择，可以采用单一溶剂、混合溶剂、不同配比溶剂、不同饱和度溶剂参数变化；物理方法包括熔融法、压力法、研磨法等，主要影响因素为温度、湿度、速度、时间、压强等参数变化。

现代药物晶型筛查属高通量技术，采用正交化实验设计，通过化学与物理联合方法，将百千个实验简化，以实现最少的实验量并获得最多的晶型物质状态为筛查目标。随着科学仪器技术的发展，近年出现了专门用于晶型物质状态筛查的高通量结晶筛选系统[50]，仪器配备了多功能多区间的反应器，每个反应器配有温控件，搅拌速度可任意调整，可实

时监测每个反应器内的结晶介稳区变化，真正实现了仪器自动晶型筛查目标，提高了晶型筛查效率，缩短了晶型研究周期。

（2）晶型药物制备技术

1）制备技术：晶型制备技术包括基于化学法、物理法、化学/物理联合法的多种直接制备技术和基于转晶法的间接制备技术。制备技术在保证晶型样品纯度的同时，必须适合药品的产业化生产，能够实现生产过程的晶型质量可控，较低的生产成本原则。

2）纳米技术：纳米技术是近年来药品中新引进的技术，旨在改变水难溶性药物样品的粒径 1 ~ 100 nm，破坏药物晶体的晶格或分子间作用力，增加药物与胃肠道的有效接触面积，提高现药物在临床疾病治疗过程的增溶或增效目的。纳米药物粒子制备的关键是控制药物颗粒大小和获得较窄的粒度分布，纳米颗粒可以改变原有晶型物质状态[51, 52]。

3）成盐技术：成盐是改善药物分子理化性质、提高其成药性的重要手段之一。针对水难溶性的药物分子通常会采用成盐技术，以改善药物的溶解性，便于生物体内药物吸收，提高有的生物利用度，使药物在人体中能够达到疾病治疗必需的药物浓度值，有资料对 2010 版《中国药典》收录的有机药物进行了统计分析[53]，归纳出三类药物成盐形式，即与酸成盐的碱性药物、与碱成盐的酸性药物、既能与酸成盐又能与碱成盐的两性药物。使用频率较高的与有机碱成盐的酸有盐酸、硫酸、磷酸、枸橼酸、氢溴酸、苯磺酸等；使用频率较高的与有机酸成盐的碱有氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌和葡甲胺等。

（3）晶型生物学评价技术

药物整体动物生物学试验是采用小鼠或大鼠，它们不具备吞咽功能。迄今为止，在药物吸收过程研究的方法中，动物给药方式均为溶液或混悬液给药，这种给药方式不能反映临床用药的特点，也不能反映出晶型药物的体内吸收的实际情况。建立小动物的固体直接给药方式是克服制剂晶型药物生物学评价准确的瓶颈难题。根据晶型药物研究发展需求，一种小动物固体给药装置[54]被开发成功，直接将固体药物打到小动物胃中实现了固体给药，并准确表征了每种晶型药物在生物体内的吸收与代谢过程，使得科学研究数据更加准确并接近人体口服固体制剂的真实状态。

（4）晶型鉴别与定量分析技术

由于每种药物形成多晶型现象的成因不同，故晶型鉴别与定量的各种检测技术的有效性亦不同。本文给出较成熟的分析技术方法。

1）单晶 X 射线衍射技术[55, 56]：可作为原料药的晶型定量检测分析方法。检测数据为一颗晶体结果，故为晶型纯度 100%，可作为晶型物质标准、为国际公认的晶型分析权威方法；但该方法亦存在不足，即无法实现对大量样品的晶型检测，故检测数据结果不具有全部样品晶型代表性。

2）粉末 X 射线衍射技术[57, 58]：可作为原料药或固体制剂样品的晶型定性或定量检测分析方法。晶型物质状态可通过衍射峰数量、位置、强度、峰强比例等参数变化来表征，每种晶型物质具有特定专属的指纹图谱。

3）红外光谱技术[59-62]：可作为原料药的晶型定性或定量检测分析方法。晶型物质状态可通过红外光谱吸收峰位移、吸收峰强度增减、吸收峰数量等参数表征，中红外光谱或近红外光谱均可进行晶型物质状态表征，在 3000cm^{-1} 波数以上的氢键区表征了晶型物质分子作用力变化。

4）热重分析技术[63-65]：可作为原料药的晶型的定性或定量检测分析方法。通过测量物质的质量与温度关系可定量检测晶型样品中的吸附水或吸附溶剂的数量、结晶水或结晶溶剂数量，该方法特别适用于溶剂化晶型物质分析。

5）差示扫描量热技术[66-69]：可作为原料药的晶型的定性检测分析方法。晶型物质状态可通过吸热峰与放热峰的数量、温度位置、峰形几何拓扑表征，从图谱中可观察到样品是否含有吸附或结晶溶剂、为单一晶型或混晶物质、样品是否存在转晶点等信息。此外，差示扫描量热法技术也可用于原料药晶型的定量分析。

6）拉曼光谱技术[70,71]：可作为原料药的晶型的定性或定量检测分析方法。晶型物质状态可通过非极性基团振动变化，在拉曼光谱中以吸收峰位移、吸收峰强度增减、吸收峰数量等参数表征。

7）固态核磁共振技术[72-76]：可作为原料药的晶型的定性或定量检测分析方法。晶型物质状态可通过核磁峰的化学位移、偶合常数、峰形裂分等参数表征。

8）其他技术：目前文献报道的药物晶型检测技术还有太赫兹技术、多种在线的光谱分析技术等[77]。

（5）晶型专利技术

我国药物晶型第一个专利是 1985 年申请的甲苯咪唑晶型制备专利[78]，在 1985—1999 年间，我国申报的药物晶型专利 36 件，从 2000—2005 年申报的药物晶型专利 176 件，从 2006—2011 年申报的药物晶型专利 970 件。从晶型专利的数据可以显示我国药物晶型研究的发展步伐。

通过对上述专利数据统计发现晶型药物专利涉及抗肿瘤类、抗菌类、抗病毒类、免疫抑制类、降糖类、神经系统类、消化系统类、激素类、心脑血管类等晶型物质、晶型制备方法、临床治疗用途方面。在这些专利中，我国约占 45%，国外公司约占 55%，说明我国的晶型药物研究创新技术与国际存在一定差距[79]。

三、国内外发展比较

1. 我国对药物晶型研究起步晚

国际发达国家的知名制药企业从 20 世纪 80 年代即开始药物的多晶型研究，并从 90 年代开始将晶型物质状态控制作为企业队药品质量的内控标准，同时也是企业的核心机密技术，以保证药品的最佳临床治疗作用，使药品在市场具有最高质量水平。我国对晶型药物研究重视不过十来年，目前上市 90% 以上的晶型药物没有晶型标准，缺少晶型质量控制方法。

2. 国产药与进口药晶型质量不同

中国属于仿制药生产大国，每种药品均有多家乃至几十家生产企业，但在仿制过程中不掌握国外原研企业对药品的晶型技术指标机密，故我们企业生产的药品使用的晶型种类各异，与国际药品存在很大差距，国产药不如进口药的临床疗效尽人皆知。

3. 我国掌握晶型专业技术人才不足

首先，国外企业自身拥有研究机构，而我国企业自身一般不具有研发能力。其次，晶体学与药学分属不同的专业学科，二者需要交叉融合。目前我国在药物晶体学领域的高级专业技术人员的数量严重不足，无法满足我国迅速增长的晶型药物研究市场需求，对高级、中级、青年队伍的专业技术人才培养任重道远。

4. 关键技术与仪器有待完善加强

晶型药物研究涉及化学、物理学、药学、生物学、分析学等不同学科技术，建立符合晶型药物研究规律的关键技术体系，突破晶型药物研发中的各种瓶颈难题，是我们首先需要解决的科学问题。

晶型药物研究需要大量的现代化仪器设备作为硬件支撑，例如晶型快速筛查设备、晶型生产设备、晶型评价设备、晶型检测设备、晶型控制设备等。

国外企业每年将一定比例的生产利润作为研发投入，而我国尚需要国家的政策和经费支撑。

四、我国发展趋势与对策

1. 国家政策的不断完善

国家药物管理机构十分重视晶型药物的发展，近年来在积极组织晶型关键技术和产品质量研究，并已经着手起草晶型药物相关管理政策，力求我国晶型药物与国际接轨。

2. 药物晶型标准的提高

我国晶型药物的生产企业十分重视提升上市药品的市场竞争力，主动提高药品企业生产标准。我国的药典也在药品的技术、标准、质量上不断完善并与发达国家的药典接轨。

3. 晶型关键技术普及

目前，晶型药物研究的关键技术掌握在我国的国家级研究机构与大学中，晶体学会的药物晶体学专业委员会拟通过组织全国的学术研讨会议积极交流和推动我国晶型药物关键技术的普及和发展。

4. 晶型创新能力提高

鉴于人类对晶型物质的认识非常有限，药物的新优势药用晶型物质有待我们共同发现和开发，新晶型物质是即化合物后在物质层面的最有力的物质知识产权保护对象，通过晶型物质保护延长创新的市场占有周期，希望我国的创新药物均能受益于晶型物质的创新。

5. 专业技术队伍的扩充

目前，我国已经拥有研究机构、制药企业的晶型药物研究重点实验室或晶型药物研究中心。希望通过我国从事晶型药物研究同仁的努力，为我国培养一批具有创新性的晶型研究能力与企业产业化生产能力的专业技术人才，以适应我国晶型药物的发展需求，使我国晶型药物水平与国际接轨。

参考文献

[1] 吕扬，杜冠华. 晶型药物［M］. 北京：人民卫生出版社，2009.

[2] 化学药仿制药研究技术指导原则［S］. CFDA.

[3] 仿制药晶型研究的技术指导原则［S］. FDA.

[4] 王震红，杨永刚. 热分析法对卡托普利晶型的研究［J］. 中国药事，2011，25(11)：1195-1196.

[5] 袁恒杰，陈大为，范立君. 尼群地平多晶型化学稳定性影响因素考察［J］. 中国医院药学杂志，2004，24（11）：691-693.

[6] 杜冠华，吕扬，赵艳，等. 尼群地平的一种优势晶型、其制法和其药物组合物与用途［P］. 中国专利：CN 101544596B，2008-03-25.

[7] 袁恒杰，陈大为，刘艳丽，等. 尼莫地平多晶型家兔体内药动学研究［J］. 中国药学杂志，2005，40（8）：609-611.

[8] 邢逞，孙加琳，杨世颖，等. 国产尼莫地平固体制剂的晶型现状研究［G］. 第三届中国晶型药物研发技术研讨会. 2011.10，山东滕州.

[9] Manoela Klüppel Riekes, Rafael Nicolay Pereira, Cabriela Schneider Rauber, et al. Polymorphism in nimodipine raw materials: Development and validation of a quantitative method through differential scanning calorimetry［J］. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 70, November 2012, Pages 188-193.

[10] 潘见，张勇，袁传勋. 葛根素的多晶型研究［J］. 药物分析杂志，2004，24（2）：119.

[11] 吕扬，杜冠华，常颖，孟凡瑞. 葛根素的一种优势药用晶型固体物质即制备方法与用途［P］. 中国专利：CN 101899041A，2010-05-31.

[12] 侯艳艳，刘淑聪，吕扬. 葛根素晶型药物的红外光谱分析研究［G］. 第二届中国晶型药物研发技术研讨会. 2010.5，北京.

[13] Selma Šehić, Gabriele Betz, Šeherzada Hadžidedić, et al. Investigation of intrinsic dissolution behavior of different carbamazepine samples［J］. International Journal of Pharmaceutics. 2010，386 (1-2): 77-90.

[14] 陈嘉媚，吴传斌，鲁统部. 超分子化学在药物共晶中的应用［J］. 高等学校化学学报，2011，32（09）：1996-2009.

[15] 王震红，杨永刚. 热分析法对联苯双酯晶型的研究［J］. 药物分析杂志，2010，30（11）：2101-2103.

[16] 刘悦. 联苯双酯纳米混悬液的研究［D］. 山东大学，2012.

[17] 吕扬，杨德智. 罗红霉素三种晶型物质、制法以及药物组合物与用途［P］. 中国专利：CN101712707A，

2010-05-26.

[18] 陈雨. 罗红霉素一水合物结晶、其制备方法及含该结晶和盐酸氨溴索组合的组合物干混悬剂[P]. 中国专利：CN102286045A，2011-12-21.

[19] 列本伯格. 包含无定形非晶状玻璃态罗红霉素的组合物[P]. 中国专利：CN102822187A，2012-12-12.

[20] 张倩芝. 红外光谱法与拉曼光谱法在药物晶型鉴别中的应用[J]. 光谱学与光谱分析，2012，32(10)：129-130.

[21] 陈英，王彩媚，余少文. 不同晶型西咪替丁的质量评价[J]. 中国药房，2010，21(41)：3903-3905.

[22] 张英，陈煜，刘建祯. 近红外光谱分析方法快速鉴别西咪替丁有效A晶型[J]. 山西中医学院学报，2012，13(2)：43-47.

[23] 杨世颖，张丽，强桂芬，等. 罗通定药物三种晶型的制备及检测分析方法与生物活性关系研究[G]. 第七次全国医学分子微生物学及生物技术研讨会论文集. 2009.8.

[24] 孙加琳，陈芊茜，田硕，等. 利培酮不同晶型状态对大鼠口服吸收的影响[J]. 中国药学杂志，2011，46(24)，1919-1922.

[25] 王凤博，陈芊茜，方莲花，等. 沙利度胺多晶型大鼠体内药代动力学研究[J]. 中国药理学通报，2012，28(8)：1131-1135.

[26] 史永强，魏正风，高肇林，等. 抗病毒药物利巴韦林的多晶型研究[G]. 第四届中国晶型药物研发技术研讨会. 2012.8.

[27] 杨世颖，张恒艾，杜冠华，等. 氢化可的松药物的多晶型研究[G]. 第十届全国X射线衍射学术大会暨国际衍射数据中心（ICDD）研讨会论文摘要集. 2009.10.

[28] 邢逞，吕扬. 抗菌药诺氟沙星多晶型研究[G]. 第四届中国晶型药物研发技术研讨会. 2012.8，陕西西安.

[29] 尹秋响. 药物晶体形态的优化与控制技术. 药物结晶工艺开发和晶型控制研究关键技术培训班，2013-05-06，北京.

[30] 郝甜媛，刘欢，陈常青. 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展[J]. 现代药物与临床，2013，28(3)：457-460.

[31] A·布斯奎特，B·卡斯特罗，J·圣-格尔麦恩. 氯吡格雷硫酸氢盐的多晶型物[P]. 中国专利：1128805C，2003-11-26.

[32] Zoltan Nemet，Adam Demeter，Gyorgy Pokol. Quantifying low levels of polymorphic impurity in clopidogrel bisulphate by vibrational spectroscopy and chemometrics[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis，2009，49：32-41.

[33] 储刚，黄海燕，李战，等. 一种依达拉奉晶型及其制备方法[P]. 中国专利：CN 102060771A，2009-11-18.

[34] 胡秀荣，钱晶晶，顾建明，等. 依达拉奉多晶型物及其制备方法[P]. 中国专利：CN102643234A，2012-04-02.

[35] 张昊. 一种稳定晶型的依达拉奉化合物[P]. 中国专利：CN102351795A，2011-08-02.

[36] 潘领庆，蹇锋. 一种制备伏立康唑晶型B的新方法[P]. 中国专利：CN102070616A.1，2010-12-14.

[37] 闫岩，鲁统部. 阿戈美拉汀与异烟碱共晶研究[C]. 第三届中国晶型药物研发技术研讨会，2011.10，山东滕州.

[38] 孙莉莉，邹巧根，张尊建. 阿戈美拉汀的多晶型研究[J]. 华西药学杂志，2012，27(5)：533-536.

[39] 朱建强，魏文涛，代奕，等. 阿戈美拉汀多晶型研究[J]. 中国药物化学杂志，2012，22(6)：495-498.

[40] 樊华，吕青. 晶型药物技术专利申请现状及发展前景分析[N]. 中国知识产权报，2012.9.19，第007版.

[41] 郑家晴，刘淑桂，张建礼，等. 非布司他A晶型的制备方法[P]. 中国专利：CN 102267957B：2011-08-24.

[42] 邓斐，张金生. 非布司他新型晶体及其制备方法[P]. 中国专利：CN 101386605B，2009-03-18.

[43] Anubha Srivastava, B.D. Joshi, Poonam Tandon, et al. Study of polymorphism in imatinib mesylate：A quantum chemical approach using electronic and vibrational spectra[J]. Spectrochimica Acta Part A：Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2013, 103：325-332.

［44］张新余，徐建康．一种甲磺酸伊马替尼 α 晶型的制备方法［P］．中国专利：CN 102477031A, 2010-11-30.

［45］何茂群，李伟，王洛玉，等．甲磺酸伊马替尼 β 晶型的制备方法［P］．中国专利：CN 102617549A, 2012-03-02.

［46］李鹏，杨健．一种新的结晶型恩替卡韦［P］．中国专利：CN 103304566A, 2013-07-09.

［47］盖涛，黄常康，李玲，等．一种雷利度胺 A 晶型新的制备方法［P］．中国专利：CN102070606A, 2011-02-17.

［48］盖涛，黄常康，李玲，等．一种雷利度胺 B 晶型新的制备方法［P］．中国专利：CN102643266A, 2011-02-17.

［49］姚小青，孙长海，董凯，等．一种法舒地尔的晶型Ⅲ及其制备方法和用途［P］．中国专利：CN102060845B, 2010-12-28.

［50］冯志强，邓伟，郭宗儒．药物研究与开发中的高通量结晶技术［J］．药学学报 ,2005, 40（6）: 481- 485.

［51］张阳德．纳米药物学［M］．北京：化学工业出版社，2007.

［52］Jingyu Tian, Jianqiao Xu, Fang Zhu, et al. Application of nanomaterials in sample preparation［J］. Journal of Chromatography A，2013, 1300（26）: 2-16.

［53］沈芳，苏硕，周伟澄．成盐药物的研究与开发［J］．药学进展，2012, 36（4）: 152.

［54］杜冠华．灌胃器．［P］．中国专利：CN101926691A．2012-01-11.

［55］K. Zhou, J. Li, D.S. Zheng. Growth, characterization and crystal structure analysis of rifapentine［J］. Journal of Molecular Structure，2010，983：27-31.

［56］Jinling Miao, Yong Nie, Chunhua Hub, et al. Polymorphism in 3,4-bis(2-benzimidazolyl)pyridine: Controlled synthesis, crystal structures and photophysical properties［J］. Journal of Molecular Structure , 2012, 1014: 97-101.

［57］张春桃，王静康，王永莉，等．头孢曲松钠晶体结构与晶习预测的研究［J］．中国抗生素杂志，2007, 32（11）: 672-678.

［58］Dengning Xia, Jian X. Wub, Fude Cui, et al. Solvent-mediated amorphous-to-crystalline transformation of nitrendipine in amorphous particle suspensions containing polymers［J］. European Journal of Pharmaceutical Sciences , 2012, 46: 446-454.

［59］张敏，杨梁，鹿颐，等．盐酸林可霉素多晶型分子构象对其红外光谱行为的影响［J］．中国抗生素杂志，2005, 30（9）: 529-532.

［60］朱建强，魏文涛，代奕，等．阿戈美拉汀多晶型研究［J］．中国药物化学杂志 , 2012, 22（6）: 495-498.

［61］侯艳艳，刘淑聪，吕扬．葛根素晶型药物的红外光谱分析研究［C］．第二届中国晶型药物研发技术研讨会, 2010.5，北京 .

［62］Shanyang Lin, Wenting Cheng, Shunli Wang. Thermodynamic and kinetic characterization of polymorphic transformation of famotidine during grinding［J］. International Journal of Pharmaceutics, 2006，318：86-91.

［63］赵亚男，陈小青，朱侃，等．抗癌药达沙替尼的热稳定性与晶型研究［J］．药学学报 , 2011, 46（9）: 1104-1107.

［64］Penglei Cui, Qiuxiang Yin, Yuhong Guo, et al. Polymorphic Crystallization and Transformation of Candesartan Cilexetil［J］. Ind. Eng. Chem. Res., 2012, 51（39）: 12910- 12916.

［65］Liqiang Yang, Qiuxiang Yin, Baohong Hou, et al. Solubility and Thermodynamic Stability of the Enantiotropic Polymorphs of 2,3,5-Trimethyl-1,4-diacetoxybenzene［J］. Ind. Eng. Chem. Res., 2013, 52（7）: 2477-2485.

［66］Jun Huang, Manisha Dali. Evaluation of integrated Raman-DSC technology in early pharmaceutical development: Characterization of polymorphic systems［J］. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis，2013，86: 92-99.

［67］李彦，李银峰，靳朝东，等．新型抗抑郁药 A613 晶型的定量测定［J］．医药导报 , 2012, 31（8）: 1077-1079.

［68］Caiqin Yang, Tiankun Ren, Jing Wang, et al. Thermodynamic stability analysis of m-nisoldipine polymorphs［J］. The Journal of Chemical Thermodynamics，2013，58：300-306.

［69］Manoela Klüppel Riekes, Rafael Nicolay Pereira, Gabriela Schneider Rauber, et al. Polymorphism in nimodipine

raw materials: Development and validation of a quantitative method through differential scanning calorimetry [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012, 70: 188-193.

[70] 林琳，李晓东，丁丽霞，等. 拉曼光谱测定氟康唑晶型的应用研究 [J]. 中国药学杂志，2012, 47 (11): 915-919.

[71] Lijun Xu, Jing Wang, Bingkun Xiao, et al. Preparation and characterization of a novel polymorph of indiplon, Form α [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，2012,22: 963-968.

[72] Wei Liu, Wei David Wang, Wei Wang, et al. Influence of Structure on the Spectroscopic Properties of the Polymorphs of Piroxicam [J]. J. Phys. Chem. B., 2010, 114 (49): 16641-16649.

[73] 张海禄，邓宗武. 固体核磁共振技术在药物固态存在形式分析中的应用 [G]. 第三届全国晶型药物研发技术研讨会. 2011. 10.

[74] 刘巍. 固体核磁技术在药物多晶型研究中的应用 [D]. 兰州大学 博士学位论文，2011.

[75] Shujun Wang, Jinglin Yu, Jiugao Yu. Conformation and location of amorphous and semi-crystalline regions in C-type starch granules revealed by SEM, NMR and XRD [J]. Food Chemistry，2008，110: 39-46.

[76] Xianqi Kong, Melissa Shan, Victor Terskikh, et al. Solid-State 17O NMR of Pharmaceutical Compounds: Salicylic Acid and Aspirin [J]. J. Phys. Chem. B., 2013, 117 (33): 9643-9654.

[77] 刘胜，侯静美，龚俊波. 在线过程分析技术在抗生素等药物结晶中的应用 [J]. 中国抗生素杂志，2010, 35 (11): 801-808.

[78] 马建华，华丹宇. 甲苯咪唑有效晶型 (Ⅱ型) 结晶工艺专利 [P]. 中国专利: CN85103977A, 1985-05-17.

[79] 杜冠华，吕扬，龚宁波，等. 国内外晶型药物发展现状和趋势 [G]. 第三届中国晶型药物研发技术研讨会. 2011.10.

撰稿人：吕　扬　杜冠华　杨世颖　张　丽　龚宁波　高肇林

晶体学研究相关仪器设备及进展

一、引言

晶体学的研究始于17世纪，早期晶体学主要研究矿物晶体，是矿物学的一个分支，研究停留晶体形态学的宏观层次，晶体学家利用测角仪对单晶体所呈现的规则晶面之间的几何关系进行测定，得到晶面夹角守恒定律和有理指数定律，后来偏光显微镜是研究和鉴别矿物样品的重要工具。1912年劳厄发现晶体X射线衍射，1913年布拉格父子采用X射线衍射测定晶体结构，由此诞生了X射线晶体学。晶体X射线衍射的发现对自然科学的影响深远，它为人们提供了原子、分子在晶体中的微观图像，X射线是在原子/分子尺度上揭示物质结构和生命现象的理想探针，使物理学的研究从宏观进入微观，从经典过渡到现代，开拓了现代化学、现代生物学和医学，使科学技术产生划时代的进展。

大多数固体是晶态物质，晶体学成为固体物理学的基础。X射线、电子和中子的相继发现，晶体结构分析方法由光学显微术发展到电子显微术、X射线衍射和中子衍射等。晶体结构分析延伸到化学、矿物学和生物学等学科，使结构化学和矿物晶体学面目一新，并为创建分子生物学作出了重大贡献。

晶体学研究最重要的仪器是衍射仪。劳厄和布拉格父子使用的单晶衍射装置已经具备衍射仪的基本特征，主要包括X射线光源、测角仪和探测器，是后来衍射仪的雏形。德拜和老布拉格等后来发明了多晶衍射仪。百年来，衍射仪已经获得了非常大的进步。X光源从常规实验室光源发展到同步辐射光源、中子源和最近的X射线自由电子激光；测角仪从单轴到多轴；探测器从最早的胶片，到正比计数器、闪烁计数器等点探测器，发展到现代的高灵敏面探测器；以及相关控制和计算软件的发展。本部分主要介绍目前晶体结构研究应用最广泛的常规实验室X射线光源、X射线探测器、同步辐射源、中子源、X射线自由电子激光的发展。

二、实验室 X 射线光源、X 射线探测器和衍射相关方面的进展

（一）实验室 X 射线光源[1]

目前广泛使用的实验室 X 射线光源仍然是阴极射线管或 X 射线管，在其中高速运动的电子与靶物质相撞碰时产生 X 射线。X 射线发生器包括封闭管或转靶 X 射线发生器。近年来的发展是微焦点 X 射线管，其焦点直径可以达几十微米，并采用 X 射线聚焦元件如弯晶聚焦单色器、多层膜镜、全反射镜等来聚焦 X 射线，可以获得高亮度的光源，但总的功率负载却很小。将几十瓦的微焦点 X 射线管与适当的光学元件结合，其 X 射线束的亮度和 5kW 转靶发生器与常规光学元件组合得到的亮度相当。

（二）X 射线探测器

X 射线探测器从最早使用的胶片，到正比计数器、闪烁计数器等点探测器[2]，发展到现代的高灵敏面探测器如 CCD（电荷偶合器件）、IP（成像板）、CMOS（互补金属氧化物半导体传感器），等等。现代面探测器的使用，可以在很短的时间内测量整个角度范围或整个德拜环（多晶）或成百上千个衍射点（单晶），从而成百倍地提高了 X 射线利用率、衍射线角度分辨率和数据收集的效率。

1. 一维探测器粉末衍射仪

在应用圆弧形一维位敏正比探测器（PSPC）构建的多晶衍射仪[3, 4]中，圆弧形一维位敏正比检测器所对的圆心角度范围可以到达 120° ~ 160°，几乎覆盖了粉末衍射谱的整个范围。这种衍射仪采用平行光路的德拜 – 谢乐衍射几何，用的样品是细条形。受照射区可以视为一个点，不需要测角仪，只需要一个简单的样品旋转台。它的结构简单，一次测量则可以获得探测器所对应的圆心角每个衍射锥与探测器圆弧交点处的衍射线的强度，相当于完成了一次在 Debye 粉末照片上沿通过全部衍射同心圆环的中线进行的相同衍射角范围的扫描，大大缩短实验时间，适用于跟踪动态过程的衍射研究。PSPC 衍射仪得到的衍射峰形比较对称，比较适合于做峰形拟合分析。

2. 二维探测器衍射仪

晶体的 X 射线衍射是一族以入射光束为轴的衍射锥。因此单点或一维探测器只能截取三维空间中扫描圆平面上剖面的衍射强度信息，二维检测器可以记录衍射锥大面积的强度信息。采用平板照相的布局，用平板二维探测器可代替感光胶片。柔性二维探测器如 IP，其应用方式更为多样，可以平板，也可以弯曲成圆柱状使用。2010 年美国 inXtiu 公司

推出的 Innov-X Terra 便携式 XRD/XRF 一体的衍射仪[3, 4]，采用具有高能量分辨率的二维 CCD 探测器，可以同时进行 XRD 和 XRF 测量，总重仅 14.5kg，总功率 10W，最少样品用量 15mg，粒度只要求 <150 μm，有很好的分析灵敏度和角度分辨率和峰值 / 背景比，可以替代实验室常规配备的 3kW 粉末衍射仪完成 XRD 分析。

二维探测器能够得到样品更多的衍射信息。可以对样品的晶体结构或亚微观结构进行处理分析和解释，建立在二维衍射数据基础上的 X 射线衍射方法称为二维 X 射线衍射技术[5, 6]。

3. 能量色散 X 射线粉末衍射仪

半导体固体检测器（SSD）具有很高能量分辨本领，可用来测量软 X 射线的能量和波长。能量色散型 X 射线衍射仪（EDXRD）是以 SSD 为基础的一种 X 射线衍射仪，使用连续波长的 X 射线照射样品，在一个固定的角度测量衍射线的能量色散谱（衍射强度按能量展开的图谱），按衍射线的能量可以计算各衍射晶面的间距 d 值。EDXRD 是一种高速多晶衍射设备，由于测量角度固定，特别适用于研究原位的样品结构变化。它的主要缺点是受探测器能量分辨率的限制，图谱分辨率较低，衍射峰容易重叠。

4. 二维面探测器单晶衍射仪

CCD（电荷偶合器件）、IP（成像板）或 CMOS（互补金属氧化物半导体传感器）等二维面探测器和四圆测角仪结合，构成的二维面探测器单晶衍射仪已成为目前单晶衍射仪的主流仪器，在实验室或同步辐射装置上广泛使用。

（三）晶体学数据库与多晶衍射分析软件

衍射数据的采集和衍射数据的处理、分析，是 X 射线衍射晶体结构分析的两个独立环节。X 射线衍射仪仅是采集样品的衍射数据，原始衍射数据的处理、解析计算需要分析软件和相关的衍射数据库来完成。现在国际一些著名的大学、研究机构已经建设了不少内容丰富的晶体学数据库，如非营利科研机构 ICDD 编辑发行的粉末衍射数据库（Powder Diffraction Files，PDF）、德国的 FIZ（Fachinformationszentrum Karlsruhe）编辑发行的无机晶体结构数据库（The Inorganic Crystal Structure Database，ICSD，http：//icsd.fiz-karlsruhe.de/），英国剑桥晶体学数据中心（Cambridge Crystallographic Data Centre，CCDC，http：//www.ccdc.cam.ac.uk/）编辑发行的有机和有机金属化合物晶体结构数据库（CSD），美国国家标准局（NIST）的化合物数据库，美国的矿物学会和加拿大的矿物学协会建立并维护的美国矿物学家晶体结构数据库（American Mineralogist Crystal Structure Database ，AMCSD），等等。

随着计算机技术的发展，为粉末衍射的应用，国内外已编写了大量的分析计算软件，可以从中找到适用的衍射分析软件，如 CCP14（Collaborative Computational Project Number 14，网址：http：//www.ccp14.ac.uk）是一个可提供许多粉末衍射分析共享软件的平台。晶星晶

体结构网（Crystal Structure Web，http：//www.crystalstar.org）是国内一个晶体结构专业网站，集知识性、学术性、资料性为一体。该网站主要包括4个方面：晶体结构教学、三维典型结构模型、晶体学软件库和晶体学数据库。国内外共享的晶体学软件来源在晶星晶体结构网站上均有详细介绍，并提供免费下载。微构分析实验室网（http：//www.msal.net）是微构分析测试中心的网站，该中心是面向社会各业提供X射线衍射分析为主的测试服务实验室，网页上专辟有一个专栏［网上资料室］，目的是普及衍射分析实验技术。

目前，X射线衍射仪的生产厂家也同时供应一些通用的、集成的X射线衍射分析软件，如理学公司销售的美国MDI公司的JADE软件；布鲁克公司的DIFFRAC.SUITETM软件、帕纳科公司的HIGHSCORE软件、岛津公司的PCXRD软件系统，清华大学材料学院分析测试中心从事粉末衍射分析工作几十年，在此基础上研发了X射线粉末衍射通用软件包。但是，对只为某产品生产的控制，用途专一的X射线衍射仪，如钛白粉分析、分子筛的硅铝比分析、游离氧化硅分析等，一些专用的小应用软件可能比价格昂贵的大型通用分析软件更为实用。

（四）样品台附件

X射线粉末衍射仪还有多种为特殊目的而特殊设计的样品台附件可供选用，这些样品台附件是多种多样的，简要列举如下：

（1）自动换样附件

自动切换样品，在测试位置的样品片可以旋转。

（2）控制样品片以不同姿态附件

如样品旋转附件：可使样品在旋转状态（以样品平面的法线方向为轴旋转）接受扫描测量；织构附件（极图附件）：为织构研究数据采集设计的专用附件；应力附件：为在衍射仪上测定作用于试样上的应力或残余应力的专用附件；多用途测试附件：比织构附件结构简化，可满足如宏观残余应力等测试的需要，可使样品以其平面的法线方向为轴旋转、或设定测角仪转轴倾斜角；纤维附件：专用于纤维材料的织构研究。

（3）控制样品的温度的附件

如高温附件：用于研究物质高温下的结构与性质；样品温度可自室温升至附件设计的最高温度，可以设定不同的升温速度和保温时间，样品室可抽真空或充惰性气体，因附件的结构材料和加热方法的不同，最高可控温度有1100℃、1500℃和2500℃三种规格。低温附件：用于研究物质低温下的结构与性质；样品温度可自室温降至附件的最低温度，可以设定不同的升温速度和保温时间，样品室可抽真空，因附件的结构材料和制冷方法的不同，最低可控温度有液氮温度（77K）和液氦温度（4.2K）两种规格。环境附件：用于研究物质在热状态下的结构与性质的变化；样品温度可自室温至 <350℃，可以设定不同的升温速度和保温时间。样品室通不同的气氛，如水汽、腐蚀性气氛，等等。热分析附件：在研究高温衍射的同时获得样品的差热曲线。

推出的 Innov-X Terra 便携式 XRD/XRF 一体的衍射仪[3, 4]，采用具有高能量分辨率的二维 CCD 探测器，可以同时进行 XRD 和 XRF 测量，总重仅 14.5kg，总功率 10W，最少样品用量 15mg，粒度只要求 <150 μm，有很好的分析灵敏度和角度分辨率和峰值 / 背景比，可以替代实验室常规配备的 3kW 粉末衍射仪完成 XRD 分析。

二维探测器能够得到样品更多的衍射信息。可以对样品的晶体结构或亚微观结构进行处理分析和解释，建立在二维衍射数据基础上的 X 射线衍射方法称为二维 X 射线衍射技术[5, 6]。

3. 能量色散 X 射线粉末衍射仪

半导体固体检测器（SSD）具有很高能量分辨本领，可用来测量软 X 射线的能量和波长。能量色散型 X 射线衍射仪（EDXRD）是以 SSD 为基础的一种 X 射线衍射仪，使用连续波长的 X 射线照射样品，在一个固定的角度测量衍射线的能量色散谱（衍射强度按能量展开的图谱），按衍射线的能量可以计算各衍射晶面的间距 d 值。EDXRD 是一种高速多晶衍射设备，由于测量角度固定，特别适用于研究原位的样品结构变化。它的主要缺点是受探测器能量分辨率的限制，图谱分辨率较低，衍射峰容易重叠。

4. 二维面探测器单晶衍射仪

CCD（电荷偶合器件）、IP（成像板）或 CMOS（互补金属氧化物半导体传感器）等二维面探测器和四圆测角仪结合，构成的二维面探测器单晶衍射仪已成为目前单晶衍射仪的主流仪器，在实验室或同步辐射装置上广泛使用。

（三）晶体学数据库与多晶衍射分析软件

衍射数据的采集和衍射数据的处理、分析，是 X 射线衍射晶体结构分析的两个独立环节。X 射线衍射仪仅是采集样品的衍射数据，原始衍射数据的处理、解析计算需要分析软件和相关的衍射数据库来完成。现在国际一些著名的大学、研究机构已经建设了不少内容丰富的晶体学数据库，如非营利科研机构 ICDD 编辑发行的粉末衍射数据库（Powder Diffraction Files，PDF）、德国的 FIZ（Fachinformationszentrum Karlsruhe）编辑发行的无机晶体结构数据库（The Inorganic Crystal Structure Database，ICSD，http：//icsd.fiz-karlsruhe.de/），英国剑桥晶体学数据中心（Cambridge Crystallographic Data Centre，CCDC，http：//www.ccdc.cam.ac.uk/）编辑发行的有机和有机金属化合物晶体结构数据库（CSD），美国国家标准局（NIST）的化合物数据库，美国的矿物学会和加拿大的矿物学协会建立并维护的美国矿物学家晶体结构数据库（American Mineralogist Crystal Structure Database 、AMCSD），等等。

随着计算机技术的发展，为粉末衍射的应用，国内外已编写了大量的分析计算软件，可以从中找到适用的衍射分析软件，如 CCP14（Collaborative Computational Project Number 14，网址：http：//www.ccp14.ac.uk）是一个可提供许多粉末衍射分析共享软件的平台。晶星晶

机械加工的表明，其精度已是这种结构的测角机构的最佳水平。国产粉末衍射仪的测角仪有水平和垂直扫描两种。

X 射线源高压发生器：X 射线源的直流高压发生器仍使用传统的电路，设备笨重。而进口衍射仪的 X 射线发生器采用高频开关电源电路，设备轻便。但前者仍保持成本低、输出平滑、稳定度足够高、容易维护等的优点。可能出于产品成本的考虑，国产衍射仪仍未采用高频开关高压电源。

附件：目前国产 X 射线衍射仪只有高温（1800℃）和织构附件以及旋转样品台等，不及国外厂家附件那么多样。

X 射线探测器和光学器件：前述 X 射线面探测器和光学器件等目前无国产产品。

X 射线管：国产 X 射线管的性能较差，寿命一般在 800 ~ 1000 小时，强度不及进口管，而且只能供应普通焦点管（1mm × 10mm），没有细焦点、更没有微焦点管。近年，丹东东方电子管厂研制成功陶瓷 X 射线管，其寿命与加工精度相比传统的玻璃射线管都有提高。

软件：在科技部的资助下，清华大学材料学院分析测试中心陶琨教授在从事多年 X 射线粉末衍射分析工作基础上，研发编制了 X 射线粉末衍射通用软件包，并不断完善。该软件中文界面，算法水平、功能与操作特点可与著名的粉末分析软件 MDI Jade 相媲美。但是由于没有有力的政策支持，其推广和用户面都很有限，未能对国产粉末衍射仪的成长起支撑作用。中国科学院物理研究所董成研究员编制的 PowderX，以共享软件的形式提供给用户，深受国内用户的欢迎，对国内粉末衍射结构分析应用的推广起重要作用。PowderX 已被收入 CCP14 的可下载软件目录中，目前国内外已有 200 多个研究组和实验室使用 PowderX 软件。

（三）建议与展望

目前，二维 X 射线探测器和数字 X 射线成像技术已比较成熟，设计生产二维 X 射线探测器的国产 X 射线衍射仪的条件已经具备。我们期盼基于二维 X 射线探测器的国产 X 射线衍射仪的出现。降低高稳定度的高频高压 X 射线发生器电源的成本，对提高国产 X 射线衍射仪的水平，意义很大，从节约资源的角度，采用高频高压 X 射线发生器电源替代国内使用的高压电源，也是很有必要的，仅所用的材料总重量可减少约 3/4。国内也具备制造微焦点 X 射线源的技术能力与条件（焦点尺寸 <50μm），应加快实现微焦点 X 射线源国产化。促进采用国内的晶体学软件成果，支撑国产晶体学仪器的发展。

大型科学仪器的研发和生产特点是研发投入巨大、单台利润惊人；由于市场规模小，企业项目总体回报有限，但其科学和社会价值远高于其经济价值。政策导向、政府意向对大型科学仪器的发展起着关键性的作用。

现代科学仪器发展特点是智能化，即“硬件为躯体、软件为灵魂”。软件开发需依托相关的专业人员，目前，我国晶体学仪器的发展尚未得到国产软件的有力支撑。如何将国产研发的应用软件成果转化为发展国产仪器的支撑力量，是一个值得解决的题目。

（4）高温高压附件

用于直接研究物质的高压相的晶体结构、密度、可压缩性等。压力室可达到的最高压力决定于压头的材料与结构，目前可达 100 千巴（1 巴 =0.987 大气压）的范围内，温度最高 1000℃。

（5）原位研究用附件

如反应室附件[7]：可以在化学反应进程中进行 X 射线衍射测量，即样品室同时又是反应室，专门设计用于固相或固相 – 气相反应研究、固相催化剂研究，样品室的温度可控，可高达 900℃，压力可达 10 巴；电化学原位附件[8]：可在充放电过程或一些电化学过程中研究电极材料的变化，即样品室同时是一个电池或电解池。

三、国内 X 射线衍射仪的现状

（一）国内市场现状

国内 X 射线晶体学相关仪器设备生产的企业约 10 家，其中生产 X 射线粉末衍射仪的有 4 家，其他主要生产晶体定向仪和应力分析仪，生产规模小，年产值总和未超过 1000 万，产品开发与技术研究水平与国际先进水平的差距很大。国产 X 射线粉末衍射仪器目前只有一种类型：扫描型的普通粉末 X 射线衍射仪。单晶衍射仪尚无国产品牌，我国实验室单晶衍射仪完全依仗进口。

虽然在国家“十五”科技攻关项目支持下，国产粉末衍射仪的发展有很大的进步，可满足粉末结构分析和物相分析的基本需要，实验数据质量完全满足 PDF 晶体学数据库的要求，已装备到不少高校、研究单位和企业生产一线的实验室，并有少量出口到美国、土耳其、朝鲜、刚果等国家，企业用户涉及催化剂、电池材料、钢铁、水泥、电解铝、钛白粉等许多领域近 200 家。

（二）国产 X 射线衍射仪的现状

1. 产能规模

粗略调查，目前国内运行的 X 射线粉末衍射仪已有 4000 ~ 5000 台，其中国产的大约 450 台。拥有一定用户数量的国产衍射仪生产厂家有北京普析通用仪器公司、丹东浩元仪器公司（原丹东方圆仪器公司）和丹东通达仪器公司。

2. 技术水平

测角仪：衍射仪的核心部件测角仪的精度已达到进口衍射仪的同等水平，其测角误差（用标准多面棱体检定）优于 ±0.002°，角度测量的重现性优于 0.0005°。误差分析与精密

1. **覆盖很宽的连续谱**

对高能量的 SR 装置，其发射谱可以从红外波段到硬 X 射线，即波长从 10^3Å 到 10^{-1}Å。使用单色器，可以从光束中选取一定波长与带宽的单色光，这称为同步辐射波长的可调性（tunability）。可调性良好的同步辐射特别适于开展针对特定波长（例如某元素的吸收边两侧）的光与物质相互作用研究和连续改变波长进行扫描的谱学研究。原子、分子和蛋白质的尺度也在这长度内，而且化学键和晶体的原子间距也在这尺度范围。就是说，SR 很适合用来研究固体、分子和生物体的结构。另一方面，光子能量从几个电子伏特到 10^5eV，对应于原子、分子、固体和生物体中电子的束缚能，束缚电子包括共价电子、化学键电子和蕊电子等，SR 的光子能量适合于检测上述电子及其化学键的性质。众所周知，原子分子、固体和生物体系统的电子性质的信息是理解它们物理和化学性质的关键。

2. **高亮度**

在环形加速器内，电子被加速到光速，除了残留气体原子对电子散射外，能量的损耗只是 SR。因此，理论上几乎全部输入的能量都转化为有用的 SR。SR 光源的亮度是常规 X 射线源不可比拟的，可以达到后者的十个数量级以上。

3. **高准直性**

SR 是沿着电子轨道切线方向以很小的立体角出射，SR 光束的发散度约为毫弧度量级。这是高度准直的光束，其好处：①光源的面积小，因而光束的通量高；②准直性好，可以使样品与探测器的距离增大，因而可以在样品台上安装各种附加设备，如环境室，同时进行热处理、磁场、应力等实验。高度准直性说明同步辐射的能流密度高，宜于远距离传输和开展对光的入射角一致性有要求的用光实验。

4. **偏振性**

理论上，单电子的 SR 光是在电子轨道平面方向 100% 的线偏振，一般情况下，加速器是多电子束运行，会使电子束在轨道每点上有发散，造成偏振度降低，但仍是高度偏振的光。在轨道平面上下，SR 光是左旋或右旋的椭圆偏振。如果应用垂直反射的扭摆器（wiggler），还可以使偏振光沿垂直方向。对于单色光，光子能量越高，平行分量占的比重越大，偏振度越高。偏振性是 SR 的一个重要特征，对样品各向异性的实验研究至关重要。对研究物质空间对称性谱学、晶体结构测定以及 X 射线光学十分有益。

5. **时间结构**

电子因同步辐射而损失的能量由高频加速电场补充，该电场的强度随时间周期变化，必定将电子束分割成若干个不相连续的束团。所以，实验站接收的同步辐射是一个光脉冲链，当电子经过储存环的光束线前端时，就有一束 SR 光束线出射，因此，SR 光源是一种

目前晶体学仪器的研发与生产的主要问题是：肩负研发生产晶体学仪器的单位，其专注点不在仪器的开发与制造，仅在采购国外先进仪器设备。对仪器研发、生产感兴趣的小企业很难支撑相关的研发活动。

值得庆幸的是，国家已引起高度重视，国家科技部的相关文件明确指出：科学仪器是保障经济发展、国家安全不可缺少的重要基础条件。发展科学仪器，振兴科学仪器事业是国家发展战略的基本内容之一。在当前实施自主创新战略、建设创新型国家建设的重要历史时期，持续、稳定强化科学仪器设备等科研条件资源自主研发势在必行。"九五"和"十五"期间，科技部都把科学仪器设备研究开发相关工作列为国家科技攻关的重要内容，相继出台了若干重大举措。"十二五"期间更推出了国家重大科学仪器研发专项，以支持国产科学仪器的发展。我们应当抓住当前的有利条件，扭转晶体学仪器研发、生产的严重落后局面，使国产晶体学仪器在晶体学学科的发展发挥更大作用。

四、同步辐射光源

（一）同步辐射

同步辐射（synchrotron radiation，SR）是相对论性带电粒子在电磁场作用下沿弯转轨道行进时发出的电磁辐射。简称同步辐射，应译为同步加速器辐射更为合理，其所以得此名，因为第一次观察到人造的这种辐射是在一台电子同步加速器中[10-13]。SR的发展已历经三代。早期的同步加速器主要用于高能粒子物理研究，同步辐射光是其副产品。与高能物理实验共用一个同步加速器的SR装置称为第一代SR装置。在第一代SR装置上SR实验有很大的发展，如高分辨X射线衍射、X射线光谱、X射线吸收谱、小晶体的结构分析、小角散射以及显微技术等；表明了SR光源的巨大优越性。由于SR应用的迅速发展，第一代SR装置显然不满足应用的需求。因此，导致设计、建造和运行专门供SR应用的专用同步加速器即第二代SR装置。到20世纪80年代，已有20个SR专用同步加速器在运行，还有若干个在建造。因为第二代SR装置是SR专用装置，在加速器的设计上，从过去尽量使SR压抑到最小，反过来要使SR获得最佳输出。因此，第二代SR光源具有高的亮度，小的发散度，更好的体现SR光源的特点。SR应用的普及和发展，要求更高质量的SR光源，导致第三代SR光源的设计、建造和运行。第三代SR光源的最重要变化是在储存环的直线段设计、安装很多插入件，使SR光斑尺寸、发散度大大减小，光束的通量和亮度大大增加，其发射度小于10nmrad，亮度达10^{16}量级，进一步提高光源的性质。

（二）SR的基本性质

SR光源是一种新型光源，具有常规光源所不具备的特性[14]：

同步辐射对大分子结构解析更具意义的影响是使许多复杂结构的解析成为可能，如超大的大分子复合物和组装体等。迄今，基于同步辐射结构解析的研究工作已获得5项诺贝尔奖，分别是1988年，1997年，2003年，2006年，2009年的诺贝尔化学奖。

解析生物大分子的结构更重要的是阐明结构和功能之间的关系。它需要解析一系列处在不同功能状态下的生物大分子结构。同步辐射由于具有很高的亮度，收集衍射数据的时间可以很短，而且随着自动化技术的发展，得到结构的效率非常之高，这些进展对于完成生物大分子结构和功能关系的研究是至关重要的。

除了高分辨X射线衍射技术外，SR还可以提供多种实验技术，用于生命的研究。例如，紫外显微技术和荧光光谱相结合，可以观察生物细胞的三维图像。EXAFS可以研究蛋白质近邻结构和酶产生功能的位置。SR可调波长和时间结构可研究纳秒时间分辨的蛋白质分子运动学过程。SR微束技术可以研究细胞内的活动。

生物大分子晶体学研究对同步辐射的需求是很大的，美国目前有56条同步辐射线站用于生物大分子晶体学研究，而日本有21条。中国大陆目前北京同步辐射光源（BSRF）是能量为2.5GeV的第一代光源，建设了两条生物大分子晶体学的线站，但与高能物理研究共用一个加速器，同步辐射专用光时间受到限制。合肥的国家同步辐射装置（NSRL）是能量为0.8GeV的第二代光源，建设了一条相关线站，难以提供亮度很高的硬X射线。2009年竣工的上海光源（SSRF）为3.5GeV的第三代光源，建设了一条生物大分子晶体学的线站。它们为我国的生物大分子晶体学研究提供了有力的支持，上海血液学研究所陈竺院士课题组成功地在分子水平揭示了As_2O_3（砒霜）治疗白血病的分子机理，这一研究成果为肿瘤治疗的新策略提供了理论和实践依据；清华大学施一公课题组应用上海光源已在*Nature*和*Science*等学术刊物发表了十多篇论文。我国生物结构学的科学家已取得了菠菜捕光膜蛋白结构、SARS病毒系列蛋白结构等一系列重要的研究成果。

近10年，我国与结构生物学相关的生命科学研究发展迅速，基金委、科学院、科技部等部门投入了巨大的经费，启动了蛋白质科学设施的建设，其中包括在SSRF上建设5条光束线6个实验站用于生物大分子晶体学研究。但是相对国内生物大分子晶体学飞速发展，同步辐射的实验支撑条件是远远不够的。预测2020年前后我国结构生物学需要建设20条以上的同步辐射大分子光束线，如在北京地区建设一个高性能的同步辐射光源将对我国生物大分子晶体学有巨大的推动作用。

2. 同步辐射对材料科学发展的推动

材料科学是众多学科的基础，与工业应用和日常生活密切相关。对于材料结构的研究，通常应用与光子和中子相关的技术。SR光源是高亮度、连续谱的光子源。目前，世界上SR装置约有40% ~ 50%线束用于材料科学的研究。研究方法趋于高空间分辨、高时间分辨和高能量分辨的方向发展。2012年BSRF和上海光源的研究课题，材料科学约占23%。现有的SR装置各实验站提供了测定材料化学组分、晶体结构、电子结构、痕迹元素、表面化学和电学性质等实验手段。可以说，SR装置是材料科学研究的一个必不可缺

脉冲光源。脉冲宽度等于单个束团的长度，一般很短暂；脉冲间隔则等于相邻束团之间的距离，取决于有多少束团在加速器中回旋，一定范围内可以选择。脉冲时间与电子能量有关。一般为纳秒量级或更小。SR 的时间结构提供了研究动态过程，如化学反应、生命运动、材料结构相变等过程的可能性，SR 光源的这一特点在第三代 SR 光源体现更为充分。

6. 清洁光源

同步辐射源的电子束必须处于超高真空环境中，所有光学元件和被照射的样品也可以置于真空中，光束不必穿过隔窗（如玻璃或铍窗）和气体，受到的吸收和污染皆控制在最低限度之内。对于容易被空气吸收的紫外线高能段即真空紫外光（vacuum ultraviolet，VUV），同步辐射的这一优点尤其可贵。

（三）SR 在晶体学中的应用

由于 SR 光源的独特性能，SR 的应用给予科学技术发展提供了一个新的实验平台，一种新的途径。常规光源认为不可能做的实验，已成为可能，而且还发展了很多新的技术和新方法。现在 SR 应用已被广泛认为是几乎所有学科不可缺少的分析工具，用户数目不断增长，已经成为材料科学、生命科学、环境科学、物理学、化学、医药学、地质学等学科领域的基础和应用研究的一种最先进的、不可替代的工具，并且在电子工业、医药工业、石油化工、生物工程和微纳加工等方面具有重要而广泛的应用。本专题就 SR 在生命科学和材料科学中应用的重要性做简要综述。

1. 同步辐射对生物大分子晶体学发展的推动

生命科学是世纪之交发展最迅速的学科之一，SR 已成为生命科学发展不可缺的关键手段。目前，世界上 SR 用户总数的三分之一来自生命科学，已建成的用于生命科学的专用光束线站有 60 多条。使人们想起，20 世纪 30 年代英国 Kendrew 和 Perutz 应用 X 射线衍射分析方法测定肌红蛋白和血红蛋白晶体结构，延续了二十多年，牵涉为数众多的科学家，终于在 1959 年被测定出来。作为这项工作的代表人物，他们荣获了 1962 年诺贝尔化学奖。目前，每年被测定的蛋白质结构，有 90% 以上是应用 SR 完成的。多位科学家应用同步辐射的研究成果荣获诺贝尔奖。

目前获得生物大分子结构的主流方法有三种：生物大分子晶体学，核磁共振和冷冻电镜，各种方法都有各自适用的范围和优缺点。但确定生物大分子的三维结构最常用和最准确的手段是生物大分子晶体学，特别是利用同步辐射的单晶衍射方法。到目前为止，在蛋白质数据库（protein data bank，PDB）中已经收录了超过 9 万个蛋白质结构，这些结构的很大一部分（约 80%）是利用同步辐射的晶体学衍射手段测定的。由于分子生物学技术、探测器技术、晶体学理论和同步辐射装置的发展，使得结构生物学得到了迅猛的发展，每年解析出来的结构数目急剧增加，对生物学各个领域都产生了深远的影响。

属第二代 SR 装置，2007 年完成二期改造工程，有 14 条光束线站。2010 年 9 月合肥光源重大维修改造项目正式动工，建设目标是实现储存环直线节数目增加到 8 个，束流发射度降低到 40nmrad，直线加速器满能量注入，首批完成从插入元件引出的 5 条光束线及实验站的改造建设，从而提高合肥光源的整体性能，充分发挥合肥光源在真空紫外能区的优势。目前，正在进行直线加速器、储存环和光束线站的安装工作，计划 2013 年 9 月储存环出光，2014 年上半年项目验收，届时光源的性能将有大的改进；台湾竹波同步辐射研究中心（SRRC）于 1991 年出光、竣工，其能量为 1.5GeV，属第三代 SR 装置有 40 条光束线站。在现有的园区内，于 2011 年动工建设一台 3GeV 的第三代 SR 装置；上海光源（SSRF）于 2008 年 12 月出光，2009 年竣工，其能量为 3.5GeV；属第三代 SR 装置，有 7 条光束线站。一期建设的光束线和实验站已经取得一批重要的科学成果，二期线站工程已获国家批准，计划建设 16 条光束线 24 个实验站，同时，相关用户将建设若干专用线站。这些举措将大大提升我国同步辐射光源的性能和实验平台的水平，使我国在同步辐射发展的世界性热潮中占有比较重要的一席之地。

但目前我国同步辐射应用主要体现其发射谱宽、高亮度和准直性好，而光源的时间结构和偏振特性没充分发挥。束线技术、实验设备和实验方法与国际先进水平仍有一定差距，还不能适应高水平研究工作的需求。近期应注重高空间分辨、高时间分辨、高能量分辨和高偏振性同步辐射先进技术和新方法研究，包括特殊光束线设计、新型光学元件研制、新型探测器探索、新的实验方法研究和新的分析方法和分析理论发展等，使我国同步辐射装置整体性能有较大的提高，作为一个大型科学平台，在世界科学前沿研究和解决国民经济和国防重大需求上发挥更大作用。

随着 SR 光源的改善和实验方法的发展，SR 在工业很多领域的应用成为可能，如材料结构测定、化学分析、催化研究、新药研制和加工新技术等。美国 NSLS 有 15 条光束线和实验站是由工业界建造，占光束线总数的 15%，在 ALS，工业界的专用束线占 25%。英国原 Daresburg 有 20% 的机时是供工业界应用的。韩国 Pohang Light Source 是一台有竞争性的第三代 SR 光源，其建造经费的 60% 来源于 Pohang 钢铁公司。在国外的 SR 装置，工业界都拥有自己的光束线和实验站，他们的研究活动也是封闭的。

最早的 SR 工业应用是半导体器件的光刻工艺和微加工 LIGA 工艺。为了适应微加工工艺的需求，设计和建造了小型专用的 SR 光源，储存环只有几米，并且已经商品化，使 SR 光源在工业和医学方面的应用更加方便、灵活。

几年前，中国工程物理研究院与 BSRF 共建了二条软 X 射线束线，主要供软 X 射线标定研究。已有公司到上海光源做实验，中国石化企业和中国工程物理研究院等单位表示在上海光源共建线站意向。我们期待，有更多的工业界在中国，甚至在外国的 SR 装置上建造自己的束线和实验站。

读者如果希望了解北京、合肥、上海三家光源更详细、更实时的信息，比如各光束线的单色器的特征、适用波长范围、能量分辨率、光子通量和光斑尺寸，各实验站的仪器配置，请登录三个主管单位的网站[15-17]查阅。

少的重要的实验手段。

我国科学家在我国同步辐射装置已取得一批高水平的科研成果。化学研究韩布兴课题组自 1999 年开始利用北京光源的小角 X 射线散射实验站开展以上相关领域的系统研究，十多年来，在超临界相关体系的研究中取得了一系列的研究成果，“超临界流体、离子液体及其混合体系相行为与分子间相互作用研究”获 2011 国家自然科学二等奖。中科院大连化学物理研究所包信和研究组利用廉价的过渡金属替代昂贵的贵金属，设计合成了一种复杂的核 - 壳纳米结构催化剂，利用纳米限域效应，使铁活性中心的催化性能有较大提高，降低催化剂成本，利用 XAFS 配合 XPS、HRTEM 等手段清晰的揭示了这种催化剂的分子尺度结构特征。中科院物理所赵忠贤研究组应用高压微束衍射技术研究高压下铁基超导体的新性质，首次发现了高压下重新出现的超导现象和更高的超导转变温度 48K，后续工作发现该系统中存在量子临界现象。

（四）SR 发展趋势

由于同步辐射光源的独特性能，同步辐射的应用给予科学技术发展提供了一个新的实验平台，一种新的途径。常规光源认为不可能做的实验，已成为可能，而且还发展了很多新技术和新方法。同时，它的建造和运行对加速器技术和其他高技术有重要推动作用，因此，世界各国普遍重视同步辐射光源的建造和应用。美国、欧洲和日本等先进国家在第二代同步辐射成功发展的基础上，20 世纪末，又相继建成了第三代同步辐射光源。SR 从 1947 年发现至今已从第一代装置发展到第三代装置，目前，全世界有 21 个国家现在拥有或即将拥有加速器驱动的大型同步辐射源，共 49 台运行装置（其中第三代 / 第二代 / 第一代同步光源 /FEL 装置分别为 16/23/7/3 台），19 台在建装置（其中第三代 / 第二代同步光源 /FEL 装置分别为 6/2/11 台）。并且，第四代装置已成为 SR 装置发展的主攻方向，充分证明 SR 对科学技术进步的重要作用。

随着科学技术的发展和同步辐射技术的提高，同步辐射光源的高时间分辨、高空间分辨、高能量分辨和高偏振性的特点越来越体现。同步辐射应用已被广泛认为是几乎所有学科不可缺少的分析工具，对科学技术的发展产生了极大的影响，例如同步辐射技术已成为现代生物大分子结构研究的必要手段，是同步辐射应用用户发展最快、重大成果最多的领域。1998 年和 2003 年诺贝尔化学奖得主都是同步辐射应用的得益者。美国成立的五个纳米材料与技术研究中心，有三个与同步辐射装置结合。目前国际发展态势是：第三代光源性能进一步提高，第四代光源的研究迅速发展，束线技术、实验设备和实验方法面临重大突破。

目前我国已建成四台 SR 装置：北京正负电子对撞机（BEPC）的同步辐射装置（BSRF）于 1988 年出光、竣工，属第一代 SR 装置，2009 年 7 月改造建设工程完成，改造后能量为 2.5GeV，有 14 条光束线站。新的、更为先进的第三代北京先进光源一期工程即将启动；合肥国家同步辐射实验室（HFSRF）于 1989 年出光、竣工，其能量为 800MeV，

弱，其散射结果基本上可在量子力学一级微扰的框架内得到合理的解释，便于与分子（晶格）动力学的数值模拟比较。⑤中子具有磁矩，磁性物质对它能产生磁散射，其散射强度与核散射强度相当。这样，中子可以直接探测物质微观磁结构以及自旋之间的相互作用所引起的自旋波与自旋涨落等。随着中子通量的增加和仪器精度的提高，尤其是极化中子技术的采用，单晶的磁中子衍射还可测量磁矩的空间分布。

中子散射在晶体学中的应用主要围绕中子以上特点展开，重点在轻元素在晶体中位置的确定、磁有序与磁相变、凝聚态物质的准粒子激发、工业部件中深度残余应力分析、生物活性体系结构特点等方面。

（二）中子源发展

自然界不存在自由中子，自由中子通过核反应才能获得。1932 年，英国物理学家查德威克证明了钋加铍放射源产生的、新的、电中性的射线粒子为中子[29]。自此，中子科学和中子源技术快速发展，中子源的中子通量或中子注量率得到大幅度的提高，为中子在晶体学方面的研究奠定了基础。

产生中子的典型核反应很多，其中与中子散射关系密切的有放射性核素引发的核反应、链式裂变反应和散裂反应，相应的中子源分为放射性核素中子源、链式裂变反应堆中子源和散裂中子源等三种不同类型[22-30]。中子源中子通量与年代关系，基本上可以按以上介绍的三种产生中子的方式划分为三个阶段[23]。1932 年中子发现后的 10 年间，主要为放射性核素中子源和小型加速器中子源，把中子通量提高到 10^9n/（cm^2・s）。1942 年，以费米为首的一批科学家在美国芝加哥建成了世界上第一座人工核反应堆 CP-1，其中子通量就高达 5×10^6 n/(cm^2・s)。经过近十年的发展，反应堆能提供的中子通量提高了近 8 个量级，超过 3×10^{14} n/（cm^2・s）。然而，链式核裂变获得一个自由中子，需释放 180MeV 的热量。反应堆芯中如此大量的热量必须及时有效地带出，才能保证反应堆正常运行。正是因为堆芯散热条件的限制，反应堆中子通量在 20 世纪六、七十年代就达到了饱和。目前，全球公认通量最高的中子散射研究用堆是法国 ILL（Grenoble），通量为 1.5×10^{15} n/（cm^2・s）。近来，新建的反应堆如 2004 年临界的德国 FMRII，2006 年临界的澳大利亚 OPAL 等，其设计核功率为20MW，中子通量均在（3 ~ 8）$\times 10^{14}$n/(cm^2・s)。此外，一些发展中国家，例如亚洲的印度、韩国、印度尼西亚、泰国、马来西亚、菲律宾、孟加拉国等国，也都建立了低通量反应堆。

随着科学发展和技术进步，中子散射所研究的对象也逐渐扩展到如薄膜、纳米团簇、生物大分子和蛋白质等体系。这些体系微观结构尺度分布更大，获得质量在克量级的样品更为困难。相应地，要求中子源为中子散射实验提供更高的中子通量、更宽的中子波段分布。由于反应堆中子源因散热限制而不能进一步提高中子通量的技术困难，需要寻找更高能效的中子产生方法。20 世纪 80 年代，开始尝试散裂反应产生中子，研究证明散裂反应具有更高的能量效率，每产生一个中子所沉积的热量在几十兆电子伏特，脉冲中子通量突破了反应堆中子源中子通量的上限，正快速地向前发展。世界上正在运行的脉冲式散裂中

五、中子源

中子散射技术已在凝聚态物理和化学、电子器件、化学催化、蛋白质结构、微生物结构及储氢能源等众多学科领域中，有着重要的应用。美国沙尔（Clifford G. Shull）和加拿大布罗克豪斯（Bertram N. Brockhouse）教授因他们在中子散射领域内的开拓性工作[18-21]，获得1994年度诺贝尔物理学奖。

（一）中子散射的优势

中子是一种基本粒子，同时也是一种De Brogile波。热中子的波长为1Å至几个埃，与凝聚态物质中原子之间的距离在同一量级。因此，与X射线一样，凝聚态物质中原子分子的尺度是中子的天然“光栅”，可以使中子（波）产生干涉现象，从而通过衍射的特征，获得凝聚态物质内部原子的位置信息。

中子散射在晶体学中的应用十分广泛[22-27]。这里总结中子探针的几个突出特性，正是因为这些特性使中子散射成为X射线晶体学研究的必要补充[24]：①中子不带电荷，与物质相互作用时，几乎不受原子核外电子的影响，主要取决于原子核的性质，因此中子的穿透能力强。例如，对工业上常用的钢铁和铝，其半衰减的穿透深度分别约为0.7cm和6.5cm。因此，中子散射有利于进行加载各种高温、高压和强场等样品环境设备，开展极端条件下物质结构和动态的研究。其次，中子散射研究的是体效应，是大系综的统计结果，更接近研究对象的内禀属性。但是，中子的电中性，使得聚焦和准直都特别困难。与X射线相比，样品处中子通量很低，适用于研究能获得较大样品量的材料体系。②中子散射长度与原子序数之间没有明显的函数关系，随着原子序数增加，中子散射长度或增或减，或正或负。相对原子序数较大的重原子来说，轻原子对X射线的散射微不足道，然而对中子的散射却相差无几。显然，中子更容易精确确定轻原子的位置。而且，中子可以区分同位素。最具代表性和实用性的是氢的同位素衬度法：氕（^{1}H）的中子相干散射长度为-0.374×10^{-12}cm，并有十分明显的非相干散射；而氘（^{2}H）的相干长度则为0.667×10^{-12}cm，非相干散射很弱。因此，可以在实验中进行同位素替换，对研究对象中的氢完全或部分氘化，从而准确确定氘原子或氘化官能团的位置和形态。该方法有利于研究储氢材料和富含氢原子的生物、有机材料。③高Q值的中子散射强度十分明显，有利于研究物质中原子周围局部的细微变化，如高温超导等3d过渡族金属氧化物中的Jahn-Teller效应以及非晶、液态材料中短程原子关联等。④热中子能量远低于相同波长的X射线，与凝聚态物质中的大部分动态过程的能量相当。这种能量范围适合测量晶格振动、磁相互作用、原子分子扩散、有机和生物大分子的微观大运动（如聚合物的同构相变、蛋白质折叠）等多种动态过程的激发，从而更深刻地揭示物质的本质。其次，能量低的中子对研究体系的扰动十分微

冷、热中子。CSNS 设计具有 20 条中子束道开展中子散射实验研究。由于经费限制，一期工程仅利用其中 3 条中子束道，分别建设通用粉末衍射仪、小角散射仪和多功能反射仪，未来还有相当大的发展空间。

随着我国三个中子源的陆续建设和投入运行，我国中子散射科学将得到快速发展。中子源装置，作为服务于多学科的基础研究和技术开发的大科学平台，结合高校和科研院所在相关领域的研究力量，将使我国凝聚态物理、化学、材料科学及生命科学等领域的研究水平得到大幅度的提升。

（四）中子实验装置

中子散射谱仪按其探测中子物理量的变化可分为两类：弹性散射谱仪和非弹性散射谱仪。弹性散射谱仪所探测的散射中子仅在空间分布上产生了变化，而能量仍与入射中子一致，主要研究物质中原子、分子等的位置，即结构信息。弹性散射谱仪包括：粉末衍射仪、单晶衍射仪、小角衍射仪、反射仪等；非弹性散射谱仪不仅探测散射中子在空间分布上的变化，而且还同时探测散射中子的能量变化，主要研究物质中原子、分子等是如何运动的，即动力学过程。非弹性散射谱仪包括三轴谱仪、直接几何非弹性散射谱仪（转子谱仪）、逆几何非弹性散射谱仪（晶体能量分析谱仪）、背散射谱仪、自旋回波谱仪、中子康普顿散射谱仪等[22-26]。值得注意的是，中子照相尽管原理与中子散射不同，但采用的技术与中子散射谱仪十分类似，也划归中子散射类。近十年来，中子光学器件、中子探测器技术有了极大的提高，使中子谱仪的通量和分辨率等均有了较大幅度的提高。

目前，各中子散射中心都在积极利用先进技术，建设新的谱仪，同时积极升级原有谱仪。以下结合我国反应堆和散裂中子源的谱仪设计和规划，介绍应用于晶体学研究的中子实验装置。

1. 中子衍射谱仪

中子衍射谱仪是使用最广泛、用户群最大的谱仪，分为粉末衍射仪和单晶衍射仪两种，主要用于研究物质的晶体结构和磁结构。通常，所研究的对象不同，要求中子通量和分辨率也不同，谱仪设计也不相同。比如，粉末衍射仪除大家熟知的高通量粉末衍射仪、高分辨粉末衍射仪外，还有应用于应力应变测量的工程材料谱仪，应用于非晶、纳米晶研究的全散射谱仪等。

反应堆粉末衍射仪通常采用角分辨技术。我国在现有两座反应堆上建有 7 台粉末衍射仪，其中 CARR 堆三台，CAEPR 四台。这里仅介绍 CARR 堆高分辨粉末衍射仪。CARR 堆高分辨中子粉末衍射谱仪自主设计、国内加工并首批运行的谱仪。谱仪最佳分辨率 $\Delta d/d$=0.2%，使用垂直聚焦 Ge（115）单色器，起飞角 120°，中子波长为 1.886Å，探测器为 64 路 ^{3}He 正比计数管。

散裂中子源粉末衍射仪通常采用飞行时间技术。CSNS 上规划建设各类粉末衍射仪 6 台，一期仅建设一台通用型粉末衍射仪 GPPD。目前，该谱仪的物理设计已经完成，工程

子源主要有英国的 ISIS、美国 LANSCE 和 SNS 以及日本的 J-PARC。其中，运行时间最长的是英国的 ISIS，其运行功率为 160kW，产生通量为 8×10^{15}n/（$cm^2\cdot s$）的脉冲中子，其脉冲中子通量已高出通量最高的反应堆近一个量级。最亮的散裂中子源为美国的 SNS，设计功率为 1.4MW，2006 年投入运行，目前稳定运行在 900kW 以上。

（三）国内中子源现状与发展

目前，我国已新建成可从事中子散射研究的反应堆两座，一座散裂中子源正在建设。它们是中国原子能院承建的中国先进研究堆（China Advanced Research Reactor，CARR）、中国工程物理研究院承建的 CAEPR 和中国科学院承建的中国散裂中子源（China Spallation Neutron Source，CSNS ）。

CARR 堆是完全由我国自主设计和建造、具有自主知识产权和多项自主创新技术成果的研究堆，是面向 21 世纪科学技术发展需要而研发的一座多用途、高通量研究型反应堆。CARR 堆主要技术指标位于世界同类研究堆的前列、亚洲第一。其堆型为轻水冷却慢化、重水反射反中子阱池式反应堆，燃料元件是由 19.75% 浓缩 U235 的 U3Si2-Al 标准板型燃料组件组成，核功率 60MW。重水反射层内最大未扰热中子注量率达 8×10^{14}n/（$cm^2\cdot s$），还配有冷中子源，冷源将安放在反射层内，表面的冷中子注量率可达 2.5×10^{13} n/($cm^2\cdot s$)[31]。

CARR 工程于 2002 年 8 月 26 日正式开工，2005 年 12 月主厂房封顶，2007 年完成主工艺系统安装，2008 年下半年开始综合调试，2010 年 5 月 13 日实现首次临界。2012 年 3 月 13 日，中国先进研究堆成功实现满功率稳定运行 72 小时，标志着中国先进研究堆工程建造已达到国家规定的验收技术指标。CARR 堆共有 9 个切向水平孔道，其中 7 个用于中子散射，一期建造 10 台中子散射谱仪。

CAEPR 因保密原因不在此介绍。

中国散裂中子源 CSNS 是我国第一台加速器基脉冲中子源，一期设计打靶质子束流功率为 100 kW，脉冲重复频率 25 Hz，每脉冲质子数 1.56×10^{13}（平均流强 62.5 μA），质子束动能 1.6 GeV，最高通量每质子、每单位立体角弧度 5×10^{-3}，折合脉冲中子通量 2.0×10^{16}n/（$cm^2\cdot s$），技术指标超过英国 ISIS。建成后将进入世界四大散裂中子源行列，为国内外科学家提供世界一流的中子科学综合实验装置[32]。CSNS 保留了升级至 500kW 的潜力，这样脉冲中子通量就与美国 SNS、日本 JPARC 相当了。

2005 年 7 月国家科技领导小组原则批准了 CSNS 立项。经过前期关键设备预制研究，CSNS 于 2011 年 10 月在广东东莞正式破土动工，建设周期约 6.5 年，预期在 2018 年 3 月竣工投入使用。目前，19 项预制研究项目通过专家组的测试鉴定，达到预期设计指标。同时，各大型关键设备设计方案均已完成，部分已完成招标采购工作，进入制造阶段。CSNS 靶站是产生中子的核心装置，由重水冷却多片钨靶、3 个中子慢化器、铍 / 铁反射体、铁 / 重混凝土生物屏蔽体等组成。翼型慢化器分别为退耦合室温水慢化器、耦合 20K 液氢慢化器和退耦合窄化 20K 液氢慢化器，为中子散射提供 4 种不同脉冲形状和波长分布的

非镜面散射。镜面反射包含了垂直于膜面方向上的结构信息。非镜面散射则起源于膜面内的结构涨落，如磁畴、粗糙的层间界面等。主要应用于如液晶取向、表面吸附、聚合物及LB膜、表面磁性等领域研究。

CARR堆中子反射谱仪为垂直散射几何，样品水平放置，方便固液界面和自由液体界面的研究。谱仪使用波长4.75Å的单色中子，单色器到样品、样品到探测器的距离均为2m，Q值覆盖范围为0.003~0.4Å^{-1}，最小中子束狭缝可达0.01mm。

CAEPR和CSNS的反射谱仪均采用飞行时间模式、样品垂直放置的水平散射几何和二维位敏探测器。探测器有效面积为20cm × 20cm，最小分辨单元为2.0mm × 2.0mm。配有极化中子部件和电磁铁，用于研究磁性薄膜。CAEPR反射仪的中子波长范围为2.5~12.5Å，散射矢量范围为0.005~0.3Å^{-1}，散射矢量分辨率为0.5%~5%，可测最低反射率可达10^{-7}。CSNS反射谱仪使用耦合液氢慢化器，中子波长范围0.5~10Å，Q范围0.05~1.0Å^{-1}，采用V型超镜极化器和分析器。可见，CAEPR反射仪侧重低Q测量，而CSNS反射仪侧重高Q测量。

4. 中子非弹性散射谱仪

无论中子衍射，还是中子小角散射和反射，被样品散射的中子，只有动量发生了变化，而能量保持不变。此时测量得到强度与散射矢量的关系I（Q），得到的是静态物质结构。如果要深入研究原子或原子官能团在平衡位置附件的运动状况，就不仅要测量中子散射强度与散射矢量的关系，还要测量其与能量的关系，I（Q，E），即非弹性中子散射。因此，非弹性中子散射主要探测物质中原子、分子、磁矩间的相互作用和能带跃迁，如声子态密度和声子色散、自旋波和自旋涨落、非色散激发、布里渊散射等动态过程。要实现非弹性中子散射，反应堆通常使用三轴谱仪，而散裂源使用直接几何斩波器谱仪和逆几何能量分析谱仪。

CARR和CAEPR已建成三轴谱仪3台，覆盖能量范围各有侧重，设计各有特点。这里仅简单介绍中国科学院物理研究所在CARR堆合建三轴谱仪的设计指标：单色器使用双聚焦热解石墨（002）单色器，分析器为垂直聚焦热解石墨（002）分析器，中子能量8.3~66MeV。该谱仪在常规三轴谱仪的基础上，在单色器前增加机械速度选择器，大幅度降低背景噪音，提高信噪比。

CSNS上规划3台直接几何费米斩波器非弹性中子散射仪和3台单晶分析逆几何非弹性中子散射仪。但由于经费限制，一期没有相应的谱仪建设。CSNS项目组正积极筹划，通过其他途径申请建设经费。

六、X射线自由电子激光

（一）概述

基于射频电子直线加速器的高增益X射线自由电子激光（XFEL）是新一代光源的代

设计正在进行中。为了同时兼顾对中子通量和分辨率的要求，GPPD使用退耦合窄化液氢慢化器，慢化器到样品的距离30m，以保证谱仪最佳分辨率为 $\Delta d/d$=0.2%，中子探测使用大面积的闪烁探测器以实现分钟级的数据采集。GPPD可利用0.2Å短波长的超热中子，即使在 2θ=90°，Q 值很容易超过20Å^{-1}。

现有三座中子源上都建有或规划应用于工程材料和工程部件的应力应变测量的工程材料衍射谱仪，为航空航天、高速火车、核电厂等用途的材料和部件提供应力应变检测和寿命评估服务。

CARR堆上还建有中子单晶衍射仪，用于材料的微观结构和对称性变化的准确测定。CSNS也有单晶衍射仪的规划。中子单晶衍射重点考虑生物大分子单晶衍射和极化中子衍射两个特色方向。

2. 中子小角散射谱仪

与X射线小角散射类似，中子小角散射谱仪（SANS）是原子分子团簇结构分析的有效工具，测量空间尺度为1 ~ 103nm。因此,SANS必须能测量散射矢量**Q**为（10^{-4} ~ 10^{-1})Å^{-1}范围内的散射数据，这些数据中主要结构信息包括散射团簇的颗粒形状、大小以及颗粒中某些特定成分的位置关系等。SANS主要应用于凝胶溶胶、表面活性剂、聚合物、膜结构、生物大分子和囊泡结构、微孔体系、磁畴与成分调制等。

CARR、CAEPR和CSNS上都建有SANS。CARR堆上，SANS由中国科学院化学所与原子能院合作建成，设计指标优异。使用可调速机械速度选择器选择波长在4 ~ 20Å范围内的单色中子，有圆孔准直或者聚焦透镜准直两种方式可供选择。探测器为 ^{3}He两维位置灵敏探测器，有效探测面积64cm × 64cm，位置分辨率5mm × 5mm。样品到探测器距离在1 ~ 15m内连续可调。Q 值范围0.0008 ~ 0.6 Å^{-1}，与国际上运行的同类谱仪相当。CAEPR上的SANS与此相近，不再赘述。

CSNS小角散射谱仪采用飞行时间技术，使用冷中子通量高的耦合液氢慢化器，源到样品距离14m，样品处计数率大于 10^5n/（cm^2 · s)，斩波器组选取特定波长范围内的中子，B_4C 准直器控制中子束发散度。探测器选择小口径位置灵敏 ^{3}He管，主探测器有效探测面积50cm × 50cm，覆盖 Q 值范围为0.004~0.7Å^{-1}，满足大多数小角中子散射实验的需求；副探测器将 Q 值范围扩展至3.4Å^{-1}，为一些特殊科研课题提供独特有力的研究手段。可见，CSNS-SANS更侧重高 Q 方向的大 Q 范围的散射数据测量。

3. 中子反射谱仪

中子反射仪用于研究物质表面和界面的结构特性，是中子散射谱仪中最年轻的成员。不考虑吸收引起的复数项时，中子折射率为：$n = 1-b(\lambda^2 N/2\pi)$。空气折射率为1，其他介质的折射率小于1。通常（$1-n$）在 10^{-6} 量级，发生全反射的临界角很小。单质 ^{58}Ni的临界角最大，也仅有0.1145° /Å。因此，中子反射实验需要准直性很好的长波中子。

中子反射仪通常使用二维多丝探测器。二维多丝探测器既能探测镜面反射，又能探测

自由电子激光是具有超高空间分辨率、超高时间分辨率、超高亮度和波长可调的全相干的新光源。

高增益自由电子激光的概念是1980年提出的，1996年在实验上首次证实。高增益自由电子激光原理成功地得到实验验证后，人们对建设XFEL的信心大增。2000年，德国DESY的TTF FEL实现了109nm SASE，打破保持了10多年的240nm FEL最短波长纪录。同年，美国ANL的SASE和BNL的HGHG也都达到饱和功率输出。2001年，TTF FEL在100 ~ 85nm紫外波段获得饱和SASE功率输出，同年10月开始第一个用户实验。2002年10月，美国BNL的深紫外波段（DUV）FEL实现了266nm HGHG，开始供用户实验。目前，美国、德国、日本、韩国及意大利等国家在其大型科学设施规划中均对高增益X射线自由电子激光装置予以优先支持。

我国的FEL研究工作起步于1986年。在“863”等项目支持下，中科院高能物理所（与上海光学精密机械研究所、上海原子核所和中国原子能研究院合作）成功研制了北京自由电子激光装置（BFEL）。BFEL是一台工作在中红外波段（10μm）的振荡器型自由电子激光装置，于1994年在亚洲率先实现了饱和出光，该装置及其关键设备的性能均达到当时国际先进水平，使我国在这一高技术领域占有了一席之地。

世界上第一台亚纳米波段硬X射线自由电子激光（HXFEL）装置于2009年4月在美国斯坦福直线加速器中心（SLAC）建成，该装置简称为LCLS。LCLS可发射波长不短于0.15nm的硬X射线飞秒激光脉冲（1飞秒等于1秒的千万亿分之一），亮度比第三代同步辐射光源亮10亿倍。具体说，该装置产生周期性的激光脉冲，每个脉冲含将近10^{13}个光子，脉冲持续时间约10fs，峰值功率密度达到10^{16} W/cm^2。预示着人们可以用亚纳米尺度的空间分辨能力研究飞秒时间的超快动力学过程。

目前除美国的LCLS外，日本也于2011年6月宣布其HXFEL装置（命名为SACLA）可发射出波长仅0.12nm的激光；欧洲正在兴建更强的HXFEL，德国的TESLA-XFEL，近期将可望投入使用；瑞典和韩国的装置也正在筹建中。近年来，国际上X射线自由电子激光（XFEL）发展十分迅速，已建成两台硬X射线、两台软X射线FEL用户装置，另有4台硬X射线与5台软X射线FEL装置和分支在建和预研中，多台XFEL在建议和设计中；建成的软X射线FEL装置：FLASH（4.1nm，2006，德国）、FERMI（10nm，2011，意大利）；在建和预研中的X射线装置：European XFEL（0.1nm，欧洲），LCLS-II（0.1nm，美国）、PAL-XFEL（0.1nm，韩国）和SwissFEL（0.1nm，瑞士）及其软X射线分支、NGLS（1.0nm，美国）、SXFEL；种子型自由电子激光工作模式是当前发展热点，有HGHG、EEHG、HHG Seeding和Self-seeding模式，同时，高性能C波段直线加速器已得到成功应用。

（三）XFEL在晶体学中的应用

自由电子激光是具有超高空间分辨率、超高时间分辨率、超高亮度和波长可调的全相

表。XFEL 是连续可调的强相干光源，它辐射的光脉冲具有超短的时间结构（可达飞秒量级，比第三代同步辐射光源短 2 ~ 3 个量级）、极高的峰值亮度（比第三代同步辐射光源高出 8 ~ 11 个数量级）、完全相干、可工作在软 X 射线至硬 X 射线（10 ~ 0.1nm）波段。XFEL 综合了 X 射线和激光的优势，即短波长、短脉宽、高亮度和完全相干，这是其他光源所无法比拟和替代的。XFEL 的出现将使人类现有的研究手段获得跨越式的提高，使许多以往难以进行的实验将成为现实，从而带来革命性的变化，为人类对自然的认识打开许多全新的视野，把自然科学的发展带进一个全新的领域。FEL 飞秒的时间"透镜"使人们可看到结构、功能及其转化过程的关联，这是自然科学各个学科特别是生命科学、信息科学、光化学、材料科学和能源科学等追求的目标。另一方面，XFEL 可以对分子内部结构变化过程进行 X 射线全息摄影，从而了解三维结构的动态演化过程，将使蛋白质分子的结构解析以及功能相关的研究获得革命性的突破。XFEL 的另外一个重要应用是 X 射线与物质的非线性相互作用，这是目前已有的 X 射线光源所无法开展的工作。XFEL 经聚焦可获得极高的辐射功率密度，相应的激光电场强度可达到 1GV/cm 以上，它打开了一个全新的领域——非线性 X 射线现象的研究。

至今，已有 20 次诺贝尔奖颁给了和 X 射线研究相关的科学家，其中 10 次颁给了与激光有关的研究。当激光遇上 X 射线，各领域科学家们都期待革命性的"新科学"产生。可以说，XFEL 将为生命科学、材料科学、信息科学、凝聚态物理、原子和分子物理、化学及资源环境科学等前沿学科各领域实现新的突破和各种新材料、新工艺等高新技术的开发应用研究实现突破性进展提供广阔的前景，正如杨振宁先生多次向我国有关领导提出在中国发展高增益短波长自由电子激光的书面建议中所明确指出的："自由电子激光对 21 世纪的科学与工业的影响是无法估计的"。

（二）X 射线自由电子激光的性质和发展历史

自由电子激光（FEL）是一种以相对论优质电子束为工作媒介、在周期磁场中以受激辐射方式放大电磁辐射的强相干光源（其"周期磁场"由波荡器产生），它有低增益（单程增益低于 50%）和高增益（单程增益呈指数型）两种工作模式。低增益 FEL 装置是通过光学反射镜形成的光学谐振腔放大自发辐射来产生饱和增益自由电子激光，即所谓的振荡器型 FEL。高增益自由电子激光［包括无种子源的自放大自发辐射（self amplified spontaneous emission，SASE）和有种子源的高增益谐波放大（high gain harmonic generation，HGHG）两种类型］装置则不需要光学反射镜，可通过电子束对光信号的单程指数放大来产生饱和增益的自由电子激光。由于短波长区域无可用的光学反射镜，高增益模式已被实验证实是目前唯一可以把自由电子激光推向紫外直至 X 射线能区的工作方式。

自由电子激光的优点是：波长连续可调（目前 LCLS 已做到 0.5Å）；可实现横向和纵向全相干；峰值和平均亮度极高（比第三代光源分别高 10 和 4 个量级）；光脉冲可短至飞秒甚至阿秒；极高的时间、空间、能量分辨率（亚飞秒、亚纳米、毫电子伏）。可以说

1.32Å 波长的 X 射线自由电子激光成功解析了蛋清溶菌酶的结构，分辨率达到 1.9Å[37]。虽然蛋清溶菌酶的结构在以前早已得到解析，但这是第一次利用 X 射线自由电子激光解析的达到原子分辨率的蛋白质结构。随后，科学家们在 LCLS 装置上解析了 2.1Å 分辨率的组织蛋白酶 *Tb*CatB 的结构[38]，这是利用 X 射线自由电子激光解析的第一个新的蛋白质结构。这些实验预示着 X 射线激光给原子尺度的物质结构分析带来重大的变革，不需要结晶就能解决膜蛋白和复杂的生物大分子复合物结构，是应用 XFEL 研究原子级分辨的单个生物分子结构的里程碑。

美国《科学》杂志把“用 X 射线激光确定布氏锥虫所需的一种酶的结构”评选为 2012 年十大科学突破，认为“这一进展表明 X 射线激光具有传统的 X 射线所不具有的解析蛋白质结构的潜能”。

目前国际上 XFEL 还处于初期阶段，另外，进行结构解析所需要的实验手段，例如样品操作、散射信号探测、散射相位解析等还需要大力发展。除了在结构解析中能够发挥革命性的推动作用之外，XFEL 还将为与时间分辨相关的实验研究领域注入新的活力，它提供了研究诸如离子通道、分子马达、镶嵌在细胞膜中的蛋白质分子泵、光合作用及酶反应中的动力学过程进行实时跟踪和研究的手段。生命过程归根结底还是一个动态过程，了解生物大分子在生命过程中结构的变化，将对阐明其功能起到关键作用，从而揭示生命活动的本质。

2. 飞秒化学

化学反应或物理相变通常涉及分子内或分子间化学键的断裂或原子结构的重新排列，化学键的变化通常是在飞秒的时间范畴。科学家多年来一直想要知道在化学反应中化学键是如何转化的，这涉及要在飞秒时间尺度上用具有原子尺度分辨的手段来观察分子内部或分子之间化学键的断裂和重新排列。对于飞秒化学的研究需要与之相匹配的手段，目前最先进的同步辐射光源只能提供几十个皮秒的时间分辨，而 HXFEL 可将分子动力学研究时间分辨提高到纳米和飞秒分辨水平。

利用超快的脉冲激光激发一个光化学或物理过程，利用 XFEL 脉冲进行探测构成泵浦—探针技术，通过调节泵浦和探测脉冲的延迟时间，可以在飞秒的尺度内“剪辑”化学键的断裂和形成，化学反应的动力学过程以及结构转变中的原子重排，这些研究内容是化学、生物反应和物理过程的基础。飞秒化学技术充分利用了 XFEL 短脉冲和高光子亮度的特点，克服了现有的同步辐射探测技术在时间分辨上的不足。

此外，利用泵浦 - 探针技术与 X 射线衍射结合，可以动态地研究分子体系在光化学过程中结构和变化，研究在飞秒尺度下固体的融化过程。XFEL 的短波长特性，特别适合于一些复杂体系如自组装的大分子、蛋白质或 DNA 的结构研究。结合扩展 X 射线吸收精细结构谱及近边结构谱具有元素选择性，可以提供特定原子配位键的动力学过程；具有时间分辨的 XFEL 小角散射可以研究纳米体系的结构动态过程；具有时间分辨的 X 射线光电子谱、非弹性散射谱、各种成像技术等可以从不同的角度提供物质结构的动态过程。可以

干的新光源，使许多以往难以进行的实验得以现实，从而带来革命性的变化，XFEL 将为生命科学、材料科学、信息科学、凝聚态物理、原子和分子物理、化学及资源环境科学等前沿学科各领域实现新的突破，为新材料、新工艺、新技术的开发和应用实现突破性进展提供重要的实验平台。

1. 生物大分子结构

目前确定生物大分子的三维结构最基本的手段是 X 射线晶体衍射，特别是利用同步辐射的单晶衍射方法。但这个方法的基本要求是样品必须是生物大分子的单晶。要得到生物大分子晶体往往需要花费大量的时间和精力，有时甚至是不可能的。更为困难的是一些在生命过程中发挥非常功能，而且具有重大的应用背景的蛋白，如在人类基因中占到 30% 的膜蛋白以及一些生物大分子复合体，是难以结晶或是不可能结晶的。如果能够在不需要结晶的条件下获得蛋白质的结构，将在蛋白质结构的研究上取得突破性的进展。

在晶体学中解决结构问题的关键是在于利用了单晶中原子位置排列的相干性，从而大大增强了散射的信号，使我们利用目前的光源能够探测到。在不能得到空间相干的情况下，即晶体无法获得的条件下，假如有相干性很好，而且强度很高的 X 光，那么就能获得足够的散射信号来解析出原子结构来。

高强度、相干性极高的 XFEL 为实现这一目标提供了最佳的解决方案。XFEL 相干性是解析结构的基本保证，而且它的强度很高，对单个大分子或是几百个分子的聚集体，在一个脉冲的持续时间内就可能采集到足够的散射数据来确定蛋白质的结构。由于散射的强度极弱，很高的入射强度是必需的。

众所周知，高强度的 X 射线会造成蛋白质结构的畸变和损坏，而受损蛋白结构发生变化的时间与 XFEL 的脉冲持续时间是可以相比较的，计算机模拟表明利用高强度和短脉冲的 XFEL，有可能在受损蛋白质的原子还没有来得及移动之前就获得实验数据。可以应用 HXFEL 获取单个分子或者小团簇的衍射数据并据此来解析其结构[33]。Henry N. Chapman 在 2010 年 6 月 7 日一次 SLAC Colloquium 上，以“LCLS 上的首次生物学成像”为题介绍了他刚做完的一个实验[34]，成功地采集了一套膜蛋白的单晶体衍射数据。实验充分利用了 XFEL 的优点：①利用 LCLS 约 10^{10} 倍于第三代光源的光强对膜蛋白的纳米微晶产生有良好信噪比的衍射图，免去困难的晶体生长；② LCLS 可以提供 10 ~ 500fs 的 X 射线脉冲宽度，实验利用约 20fs 的超短 X 射线脉冲，使蛋白质晶体在被破坏之前产生衍射，彻底解决了“辐照损伤”的问题，它还实现了用“粉晶试样”（纳米微晶试样）产生“单晶”的衍射；③利用 LCLS 良好的相干性帮助恢复衍射相位。Henry N. Chapman 等 80 多名科学家组成的国际团队成功地利用 LCLS 上收集的实验数据，以 8.5Å 的分辨率解析了光合作用膜蛋白复合物（光系统 -I）的结构，在电子密度图上可以看到其主要的结构特征[35]。M. Marvin Seibert 等另一个团队以 32 nm 的分辨率测量了一个病毒的结构[36]。2012 年 5 月，德国、美国、瑞士等国科学家利用 LCLS 产生的

参考文献

[1] 马礼敦编著．近代X射线多晶体衍射——实验技术与数据分析［M］．北京：化学工业出版社，2004，129-181.

[2] Friedman H, Electronics, 1945, April p.132.

[3] Aulchenko V M, Baru S E, Shekhtman L I, et al. New one and two-coordinate detectors in SSRC［J］. Mat Sci Forum，2000, 321-324：320-325.

[4] The First Truly Portable XRD System, Innov-X Systems, Inc., 2010, info@innovx.com.

[5] 杨传铮，等．二维X射线衍射及其应用研究进展［J］．物理学进展，2007, 27（1）：69-91.

[6] He B B , Preckwinkel U, Smith K L. Comparison between Conventional and Two-Dimensional XRD, Advances in X-ray Analysis［J］. 2003, 46：37-42.

[7] 庞先杰，钟前则，贺仁近，钟邦克．原位X射线衍射反应器的研制及应用［J］．物理化学学报，1992, 8 (03)：293-295.

[8] 那政良，李国勋，王超群，萧今声．镍电极在充放电过程中的XRD原位观测［J］．电源技术，1999，第2期．

[9] 苏玉长，等．用原位X射线衍射法对电化学插层过程的研究［J］．理化检测——物理分册．2000, 36 (10)：445-447.

[10] Winick H, Bienenstock A. Synchrotron Radiation Research［J］. Ann. Rev. Nucl. Part. Sci, 1978.28：33-113.

[11] 冼鼎昌．神奇的光——同步辐射［M］．长沙：湖南教育出版社，1994.

[12] Winick H, Bienenstock A. Synchrotron Radiation Research［J］. Ann. Rev. Nucl. Part. Sci, 1978，28：33-113.

[13] Elder F.R., Gurewitsch A.M., Langmuir R.V., Rollock H.C. RADIATION FROM ELECTRONS IN A SYNCHROTRON［J］. Phys. Rev. 1947, 71：829-830.

[14] Giorgio Margaritondo. Introduction to Synchrotron Radiation［M］. Oxford University Press, 1988.

[15] http：//www.ihep.ac.cn/bsrf/

[16] http：//www.nsrl.ustc.edu.cn/

[17] http：//www.ssrf.sinap.ac.cn/

[18] Shull C G, Morton G, Davidson W L. Neutron Diffraction Studies of NaH and NaD［J］. Phys. Rev. 1948, 73（8）：842-847.

[19] Shull C G, Strauser W A, Wollan E D. Neutron Diffraction by Paramagnetic and Antiferromagnetic Substances［J］. Phys. Rev. 1951, 83（2）：333-345.

[20] Brockhouse B N, Steward A T. Scattering of Neutrons by Phonons in an Aluminum Single Crystal［J］. Phys. Rev. 1955(99)．756-757.

[21] Brockhouse N. Scattering of Neutrons by Spin Waves in Magnetite［J］. Physical Review, 1957, 106 (5)：859-864.

[22] 丁大钊，叶春堂，赵志祥，等（编著）．中子物理学［M］．北京：原子能出版社，2001.

[23] Sköld K, Price D L. Methods of Experimental Physics Vol. 23：Neutron Scattering, Academic Press, INC. London, 1988.

[24] Bacon G E. Neutron Diffraction, 3rd.［M］. Calrendon Press, Oxford, 1975.

[25] Windsor C G. Pulsed Neutron Scattering［M］. Taylor & Francis LTD, London, 1981.

[26] Furrer A, Mesot J, Strassle T. Neutron Scattering in Condensed Matter Physics［M］. World Scientific, Singapore, 2009.

[27] Hippert F, et al. Neutron and X-ray Spectroscopy［M］. Sprigner, The Netherlands, 2006.

[28] 王芳卫，等．中子散射和散裂中子源［J］．物理，2005, 34 (10)：731-738.

[29] Chadwick J. The existence of a neutron［J］. Proceedings of the Royal Society of London Sereies A, 1932, 136 (830)：692-708.

说，XFEL 的发展，将为飞秒化学注入新的活力，开辟全新的领域。

3. 纳米结构的磁化动力学

近年来，磁数据储存在密度和速度上都得到了持续的发展，磁数据储存技术的一个目标是发展纳米尺度的磁随机存储器，在加入短的外场脉冲后，磁化矢量发生快速翻转。为了探索这一物理机制需要结合纳米尺度的空间分辨率，在飞秒时间的尺度上研究微小的磁性纳米颗粒和磁性团簇的磁化动力学。对于由磁性和非磁性材料组成的薄膜材料，需要具有元素分辨的探测技术，如 X 射线磁二色、X 射线磁共振散射等，这些技术很大程度上依赖于 X 射线光源的强度和时间结构，利用飞秒级的泵浦 - 探针技术，激发磁化过程和利用 XFEL 进行探测，有望以前所未有的精度揭示磁系统的基本相互作用。

4. 开辟材料物理研究新领域

XFEL 具有完全相干、超高亮度、良好的聚焦特性和飞秒的时间结构等特性，能够有效地研究原子内部、表面反应、电荷—自旋轨道耦合等动力学过程。如探测光诱导表面反应中原子结构的变化，研究原子内部的价电子及其相应的电子轨道、电荷密度变化过程，研究纳米磁性材料的磁化过程，有机 / 无机复杂体系界面研究等。这些可以使人们对物质微观世界的认识上升到一个新的层次。

IT 产业（微纳米芯片、新型半导体材料、磁性存储材料等）、军事国防（特种材料、传感器等）、生物纳米复合体系、材料（巨磁阻、高温超导体和纳米复合材料等）、催化产业等涉及复杂固体的性质，其需求和发展对材料的物理相互作用过程研究提出了严峻的挑战，应用 HXFEL，对以前无法研究的课题将带来希望，如研究材料的抗辐照性能，应用 HXFEL X 射线衍射能得到材料在高速粒子轰击几飞秒后的结构响应，为研究材料的安全性带来前所未有的新信息。

5. X 射线全息和成像技术

XFEL 在相干体积范围内具有完全横向相干性，其光子数目为 10^9。这种相干特性为 X 射线全息和成像技术开辟了新的天地，这将在生命科学、环境科学、材料科学和化学等领域有着广泛和重要的应用。

此外，XFEL 将对生物体系的动力学研究、催化剂应用、非线性过程和量子光学、表面和界面结构研究、超高分辨光谱学、聚变等离子体表征、环境化学和纳米光刻等方面带来不可估量的影响。

XFEL 综合了 X 射线和激光的优势，这是其他技术所无法替代的。许多在第三代同步辐射光源上无法开展的科学实验、在时间范畴和空间范畴上具有突破意义的实验以及超过现有想象力的极具创造性的前瞻性的实验都将成为现实。

ABSTRACTS IN ENGLISH

[30] Dianoux A J, Lander G. Neutron Data Booklet [M]. 2nd., OCPscience, Philadelphia, 2003.
[31] Chen D F, Liu Y T, Gou C, et al. Development of neutron scattering on 60 MW research reactor in CIAE [J]. Physica B, 2006, 385-386: 966-967.
[32] 中国科学院高能物理研究所和中科院物理研究所. 多学科应用平台散裂中子源 CSNS 项目开工报告, 2010.
[33] Neutze R,Wouts R, van der Spoel D, et al.. Potential for biomolecular imaging with femtosecond X-ray pulses [J]. Nature, 2000,406 (6797): 752-757.
[34] H. Chapman. First Bio-Imaging Results from LCLS (2010). http://www2.slac.stanford.edu/colloquium/pasteventdetails.asp?EventID=293.
[35] Henry N., Chapman, et al. Femtosecond X-ray protein nanocrystallography [J]. Nature, 2011, 470(7332): 73-77.
[36] Marvin M., Seibert, et al. Single mimivirus particles intercepted and imaged with an X-ray laser [J]. Nature, 2011, 470(7332): 78-81.
[37] Boutet Sébastien,Lomb Lukas, Williams Garth J, et al. High-Resolution Protein Structure Determination by Serial Femtosecond Crystallography [J]. Science, 2012,337 (6092): 362-364.
[38] Redecke Lars, Nass Karol, DePonte Daniel P, et al. Natively Inhibited Trypanosoma brucei Cathepsin B Structure Determined by Using an X-ray Laser [J]. Science, 2013, 339(6116): 227-230.

撰稿人：江向峰　麦振洪　王芳卫

Comprehensive Report

Advances in Crystallography

One hundred years ago, in 1912, Max von Laue discovered X–ray diffraction by crystal. This revealed the wave nature of X–ray, the periodicity of crystal structure, and the similarity of the wavelength of X–ray to the lattice period of crystal. In 1913 and later, the Braggs determined the crystal structures of NaCl, diamond, etc., making the great advancement for people to understand the microscopic (at atomic and molecular level) structure of matter. These great achievements started the era of modern X–ray crystallography. Since then, X–ray crystallography, together with the subsequently developed electron diffraction and electron microscopy, and neutron diffraction, by determining the precise spatial arrangements of all atoms in the crystalline state, give scientists to access a large range of information, including connectivity, conformation, accurate bond lengths and angles, the stoichiometry, the density, the symmetry and the three dimensional packing of the atoms in the solids, and so on. All these provide us the base for the understanding of every physical, chemical and biological property of the molecule and the solid. The great development of crystallography over the past century has not only provided us deepest insights into the arrangement of atoms in the solid state and in molecule, but also advanced the sciences of chemistry, solid–state physics and, more importantly and surprisingly, biology and medicine. Crystallography has become the very core of sciences, showing us the structure of protein and DNA, and how proteins are created in cells, allowing us to understand and fabricate computer memories and helping us to design powerful new materials and drugs. In 2012, the General Assembly of the United Nations adopted the resolution that 2014 should be the International Year of Crystallography, IYCr2014.

This is a good time and opportunity to issue and to publish this volume of "Advances in Crystallography" , to report the recent development achieved by Chinese scientists working on crystallography, as well as to bring the beautiful and useful crystallography to public. This volume consists of the following eight parts.

(1) Biomacromolecular crystallography based on the synchrotron X–ray radiations and the future X–ray free electron laser. Biomacromolecular crystallography is extremely dependent on the advanced high brilliant X–ray source thus synchrotron X–ray radiation facilities. China has recently (since 2009)

diffraction, strains and textures, phase transitions and phase diagram, crystal structure refinement and determination, hard X-ray free electron laser, software and database, with several important progress in the study of Fe-based superconductors, giant elastic alloy and perovskite materials for negative thermal expansion.

(6) Advances in Electron Microscopy. Integrating diffraction, imaging, and spectroscopy, the modern electron microscope is a comprehensive platform for structural analysis and an indispensable tool for non-periodic structures in nanometer scale, such as lattice defects in inorganic crystals, protein molecules that are difficult to crystallize, and individual nanostructures in electronic devices. The spatial resolution of modern electron microscope to the sub-Angstrom level allows the successful characterization and study of the atomic-resolution structures of surface, domain and defect of solids and related properties. The combination of the electron microscope and scanning probe microscope makes the new possibility and opportunity to observe and manipulate individual nanostructures within the electron microscope in-situ, and to measure the electrical, mechanical, and optical properties of single nano-structure or device. In electron crystallography, high-resolution transmission electron microscope images, as well as electron diffraction (combined with X-ray diffraction methods) have been applied to determine the complicated crystal structures of oxides, intermetallic compounds and zeolites, by using their nano-sized crystals, even mesoporous silica and mesoporous carbon materials. The three-dimensional cryo-EM reconstruction techniques can be used to study the three-dimensional structures from biological macromolecules, large molecular complexes, virus, and so on. The combination of ultrahigh-resolution visible light microscopy and high-resolution electron tomography three-dimensional reconstruction will eventually realize the dynamic structural analysis of complex biological macromolecular complexes in the cell environment.

(7) Advances in Drug Crystallography. The status and future of drug crystallography in China are provided, focusing on the theory, national policy, and researches of polymorphic drugs including polymorphic drug varieties, polymorphous certified reference materials, new technology and new methods for quality control, and so on.

(8) Advances in Crystallographic Instrument. The recent developments for laboratory X-ray sources, X-ray detector devices, synchrotron radiation facilities, X-ray free electron laser and neutron sources, all important for the crystallography, are reviewed briefly, and a comparison in the manufacture and development of crystallographic instrument between China and other developed countries is given.

In all above parts, the domestic and international developments are analyzed and compared, and the perspectives in coming years are given.

Written by Song Gao et al.

operated its well-praised third generation synchrotron X-ray radiation facility known as Shanghai Synchrotron Radiation Facilities (SSRF). Supported by SSRF, together with the old Beijing Synchrotron Radiation Facilities, Chinese structural biologists have made great advances in quite wide range of biological macromolecular systems, such as several membrane proteins and their related transport mechanisms, structural insights or bases for histone methylation or acetylation, structures and receptor binding of hemagglutinins or neuraminidase from human-infecting influenza viruses, protein-DNA complexes, and so on. Some emphases on the perspective outlook for future trends and Chinese status in this exciting field, and the further promising future structural determination perspectives on nano-crystals or even single or few molecule clusters by using X-ray free electron laser are given.

(2) Advances in functional molecular crystals. The molecular crystal materials, such as organic molecular crystals, coordination complexes or metal-organic compounds, are the main research subjects of crystal engineering. More and more attentions are attracted by the functions of these molecular crystal materials concerning their optical, electric, and magnetic properties, chemical functions of adsorption, separation, catalysis and chirality, biological functions concerning polymorphism and controlled-release of drugs, as well as other functions concerning sensors and switches. The recent developments, achieved by Chinese researchers, in the fields of microporous coordination polymers, metal clusters, molecular magnetic materials, non-linear optical crystals, molecule-based ferroelectric crystals, as well as metal-organic compounds, are reviewed.

(3) Advances in Nonlinear Optical Crystals. The present status and the development of nonlinear optical (NLO) crystals in China have been reviewed in this report, including deep ultra-violet (DUV) and infra-red (IR) NLO crystals. $KBe_2BO_3F_2$ is the only crystal for DUV and it has been successfully used to manufacture all solid state lasers in DUV region by prism technology. Large size $ZnGeP_2$ with optical quality can be grown and different types of IR SHG devices can be made to meet the requirements for laser in 3-5μm 和 8-12μm. The explorations have also resulted in several new compounds and crystals available for UV and IR NLO.

(4) Advances in Laser Crystals. Laser crystal is the basis for the development of all solid state lasers and their market request. High quality Nd: YAG crystal up to 100mm in diameter 200mm in length was successfully grown, and the laser output above 10 kW power was achieved for Nd: YAG planar structure laser, kW level output for Yb: YAG and 3W mode locking emitted from Yb: YAG, with the shortest pulse width of 136 fs are available. Nd: YLF crystals and Titanium doped sapphire crystals of large size have been grown. Raman active double tungstate $KRE(WO_4)_2$ crystals (RE = Y, Gd and Lu) of high efficiencies of Raman outputs are undergo research and development.

(5) Advances in Powder Diffraction. This part summarized the advances of the field with an emphasis of the following branches, powder diffraction instrument, phase identifications of minerals, thin film

same period, more than 100 structural papers have been published in top journals such as NSMB, PNAS, Plant Cell, Genes & Dev. and so on, thousands of biological structures have been reported on SCI indexed journals. These achievements clearly demonstrated that the structural biology research in China is among the best internationally. With stable research funding support and the establishment of many national supported platform/facilities in structural biology and protein research, particularly with more and more young talents are returning from overseas attracted by different recruitment plans, the Chinese protein crystallography research teams are now going to a new phase and ready to make more important contributions to the challenging problems in life sciences and human health research.

However, we also need to pay attention to our potential disadvantages and mind the gap between the Chinese science and international scientific front. On the part of hardware and instruments development, although China has recently (since 2009) operated its well-praised third generation synchrotron X-ray radiation facility known as Shanghai Synchrotron Radiation Facilities (SSRF), but this achievement was after more than 20 years delay compared to the international level of third generation synchrotron X-ray radiation facilities. The new XFEL facilities have not even got a timetable to operate within the foreseeable near future, our protein crystallographers need to work very closely together with the instrumental physicist and engineers to overcome many difficulties to shorten the gaps between Chinese large scientific facilities and the international fronts.

This report will not only review the current great advances in biological macromolecular crystallography, but also put some emphasis on the perspective outlook for future trends and Chinese status in this exciting field.

Written by Xiaodong Su et al.

Advances in Functional Molecular Crystals

Crystal engineering is the design and synthesis of molecular solid-state structures with desired properties, based on an understanding and exploitation of intermolecular interactions. The molecular crystal materials, such as organic molecular crystals, coordination complexes, or metal-organic compounds, are the main research subjects of crystal engineering. More and more attentions are attracted by the functions of these molecular crystal materials, e.g. physical functions concerning optical, electric, magnetic properties, chemical functions concerning adsorption, separation,

Reports on Special Topics

Advances in Biomacromolecular Crystallography

Biomacromolecular crystallography (or protein crystallography) is an extremely active multidisciplinary research field, strongly impacting biomedical sciences and crystallography itself. Protein crystallography, as the most important parts of structural biology, has entered a new era due to the operation and application of X–ray Free Electron Laser (XFEL) since the last Reports on Advances in Crystallography printed 2010. XFEL has already produced dramatic results (high resolution structures) on in situ growth of intracellular sub–micron crystals, and further promising future structural determination perspectives on nano–crystals or even single or few molecule clusters.

Protein crystallography has kept the exponential growth over the past a few years. By statistics from the USA based protein data bank PDB, the number of three–dimensional structures of bio–macromolecules (proteins, nucleic acids, carbohydrates and their complexes) has increased from 55,000 to about 95,000 over the last four years, most of them has been determined by X–ray crystallographic methods. The atomic structure determination of an important biomacromolecule always leads to the understanding of its fundamental biological mechanism, often directing the biological research towards drug discoveries and medical applications. Currently, the membrane proteins and large biomacromolecular complexes and assemblies are still the main cutting–edge research areas in the protein crystallography field. With the development and maturation of high throughput, large–scale and low–cost protein production, crystallization, and structural determination techniques, particularly the exciting progress of the XFEL related techniques, the use of protein crystallography will become more and more widespread in many fields of life sciences, and this trend will largely promote our understanding of life processes into a newer and deeper level based on the three–dimensional atomic structures of biological macromolecules.

In China, as in many fields of science, protein crystallography has experienced extremely fast progress in the past several years. Since 2010, Chinese structural biologists have published 25 research papers on the most prestigious academic journals such as Cell, Nature, and Science (CNS journals), the number is more than doubling the whole CNS publications before 2009. During the

Advances in Laser Crystals

Laser crystal is the basis of the development of all solid state lasers. In this report the present status and development of laser crystals have been reviewed. Part of the market trend for laser products was summarized, including surgery, military, marking, cutting and carving and industrial processing. For garnet crystals, high quality Nd: YAG crystal up to 100mm in diameter 200mm in length was successfully grown. The laser output more than 10 kW power was obtained from Nd: YAG planar structure laser. The output power of kW level for Yb: YAG was achieved, and 3W mode locking emitted from Yb: YAG, with the shortest pulse width of 136 fs. The Nd: YLF crystals with 35mm in diameter and 100mm in length has been used in laser fussing equipments. Titanium doped sapphire crystals have been grown with TGT method, the diameter of the as grown crystal is large than 120mm, and 200mm diameter crystal was obtained with HEM method. Double tungstate $KRE(WO_4)_2$ crystals (RE = Y, Gd and Lu) are not only laser but also Raman active. The slope efficiencies of Raman outputs for Yb: KYW and Yb: KGW have reached 86.9% and 78% respectively. Yb: SFAP, Yb: FAP and Yb: SBFAP crystals are undergo research and development.

Written by Jiyang Wang et al.

Advances in Powder Diffraction

Powder diffraction is a scientific technique using X-ray, neutron, or electron diffraction by powder or microcrystalline samples for structural characterization of materials. Powder diffraction allows rapid, non-destructive analysis of multi-component mixtures without the need for extensive sample preparation. Considering the majority of the natural and synthetic solid state materials are in the form of polycrystalline, the powder diffraction find a variety of applications in metallurgy, mineralogy, forensic science, archeology, condensed matter physics, and the biological and pharmaceuticals. With the recent development of instruments and more advanced methods, remarkable progresses in this research field and its applications have been made over the past few years.

Powder data have been widely used for the identification of known materials and mixtures of phases.

catalysis, chirality, biological functions concerning polymorphism and controlled-release of drugs, other functions concerning sensors and switches, and so on. In the past several years, conditions for the research of functional molecular crystals in China were improved, and many Chinese researchers have got some remarkable achievements with highly international impact. This report summarizes the investigations of Chinese researchers in the fields of microporous coordination polymers, metal clusters, molecular magnetic materials, non-linear optical crystals, molecule-based ferroelectric crystals, as well as metal-organic compounds published in the years between 2011 and 2013.

Written by Xiaoming Chen et al.

Advances in Nonlinear Optical Crystals

The present status and the development of nonlinear optical (NLO) crystals in China have been reviewed in this report, including deep ultra-violet (DUV) and infra-red (IR) NLO crystals. $KBe_2BO_3F_2$ (KBBF) is the only crystal which can be successfully used to manufacture all solid state lasers in DUV region by prism technology. 177.3nm laser was obtained from 6HG (HG: harmonic generation) of Nd: YVO_4, and tunable laser ranged 170–232nm was also be performed from 4HG of fs Ti: Sapphier. A series of DUV devices were used in 9 new DUV scientific instruments. In the explorations of new IR NLO crystals, a new design for inorganic supra-molecular compounds with three dimensional chiral frameworks showed potential and new compounds such as $(Hg_6P_3)(In_2Cl_9)$ and $(Hg_8As_4)(Bi_3Cl_{13})$ were synthesized and confirmed their IR NLO properties. Beside that, new IR NLO crystals with high damage threshold have been grown including $CsGeCl_3$, $CsCdBr_3$, $HgBr_2$, $NaSb_3F_{10}$, $Cs_2HgI_2Cl_2$ etc. Centimeter sized $BaGa_4S_7$ crystal have been grown and showed to be a potential superior IR NLO crystal. Large size $ZnGeP_2$ (ZGP) with optical quality can be grown and different types of IR SHG devices can be made to meet the requirements in 3–5μm 和 8–12μm. New carbonate and borate NLO crystals were also explored and grown. $KSrCO_3F$、$RbSrCO_3F$、$KCaCO_3F$ and other carbonates are under investigation for grown suitable size crystal, $Na_3La_2(BO_3)_3$ and $Na_3La_9O_3(BO_3)_8$ crystals have been grown and their NLO properties confirmed.

Written by Jiyang Wang et al.

Advances in Electron Microscopy

Integrating diffraction, imaging, and spectroscopy, the modern electron microscope is a comprehensive platform for structural analysis. The wavelength of high–energy electrons in the electron microscope is about 2 pm, which is far less than the interatomic spacing in all types of inorganic, organic, and biological matter, making the electron microscope not suffer the diffraction limit in principle. On the other hand, the strong interaction between electrons and matter makes the electron microscope an indispensable tool for non–periodic structures that are in the nanometer scale, such as lattice defects in inorganic crystals, protein molecules that are difficult to crystallize, and individual nanostructures in electronic devices. There have been rapid developments in electron microscopy in the last 10–15 years, mainly in the following directions. The first is about the aberration–corrected electron microscopy. At the end of the last century, a great breakthrough occurred in the transmission electron microscopy, i.e., the realization of the correction of the spherical aberration of the objective lens. Thereafter the spatial resolution of the electron microscope was quickly improved to the sub–Angstrom level. Combining the aberration corrector and monochromator, chemical analysis of single atoms are possible in favorable experimental conditions. The chromatic aberration can also be corrected now. Atomic–resolution energy–filtered imaging has been demonstrated employing inelastic scattered electrons. The second direction is about in–situ electron microscopy. The ultimate goal of nanotechnology is to manufacture nanodevices in a controllable way. A great development in electron microscopy is to combine the electron microscope and scanning probe microscope, making it possible to observe and manipulate simultaneously individual nanostructures in the electron microscope, realizing many functions that conventional electron microscopes do not offer. In particular, electrical, mechanical, and optical properties of single nano–structures or devices can be measured. The third direction is about the crystal structure determination. In electron crystallography, high–resolution transmission electron microscope images at various directions have been combined for three–dimensional structure reconstruction. The applications include not only two–dimensional crystals of biological macromolecules, but also three–dimensional crystals of small molecules, such as oxides, intermetallic compounds, zeolite molecular sieves. In addition to determining the atomic positions, the method can also be used for determining mesoporous ordered structures, such as mesoporous silica and mesoporous carbon materials. Another direction in crystal structure analysis is to collect electron diffraction patterns, instead of images. As a simple comparison, single crystal X–ray diffraction can be used to analyze the structure of micron–sized crystals, and electron diffraction can be used to analyze the structure of nano–sized crystals. They can share the same algorithms to obtain atomic positions (direct method, Patternson method, the charge flipping, the maximum entropy method, genetic method,

This is achieved by comparison of experimental data with standard data in diffraction databases. The technique has flourished during the last decade from the continued development of the database and especially from the revolution of computer facilities. Beside phase identification, powder diffraction is increasingly used for quantitative analysis. A new development in quantitative analysis is the use of the Rietveld method against multi–phase refinement.

A major advance in recent years has been the determination of complex crystal structures ab initio from powder diffraction data. By introducing of high resolution instruments and the treatment of line–profile overlap by means of cutting–edge technology, the structure of some very complex zeolites and protein crystals have been solved from powder diffraction. For this purpose, new approaches for the treatment of powder data have been devised, based on "charge flipping" , for example, to generate structural models. Additionally, phase information obtained from high–resolution transmission electron microscopy images is used as an aid to structure solution.

There has been spectacular progress in characterizing the microstructural properties which arise from various types of structural imperfection. The principal advance has been the 3–dimensional reconstruction of 'anisotropic' (direction– or hkl–dependent) features or properties of polycrystalline materials. These include the shape of diffracting domains and the distribution of the size, structural 'mistakes' induced during the formation or subsequent treatment of a sample and dislocations or other forms of lattice distortion. The main innovation here has been a comparison of experimental data with those derived from a physical model based on data from other techniques or from prior knowledge of the behavior of the material.

This part summarizes these progresses with an emphasis of the following branches, including powder diffraction instrument, phase identifications of minerals, thin film diffraction, strains and textures, phase transitions and phase diagram, crystal structure refinement and determination, hard X–ray free electron laser, software and database. A comparison of this art–of–state in this research field between domestic and overseas is also made and analyzed. The future development and our strategy are briefly discussed.

Written by Xiaolong Chen et al.

standard for polymorphic drugs. Meanwhile, the report summarizes the achievements about the studies on polymorphic drug varieties, new technology and new methods for quality control.

At the end of the report, the domestic and international development of drug crystallography are analyzed and compared. Following the trend of polymorphic drug development in China, this report puts forwards countermeasures around national policies, polymorphous standards, key technologies, innovation ability and professional teams.

Written by Yang Lv et al.

Advances in Crystallographic Instrument

The research of crystallography started from 17 century when crystallography belonged to mineralogy and developed primarily as a branch of mineralogy. The most important instrument for the study of crystal morphology was the optical goniometer, used to measure the angles between the crystal faces, and the polarizing microscope was an important tool for the investigation and identification of mineralogical specimens. In 1912 Max von Laue discovered X-ray diffraction by crystal, revealing the wave nature of X-ray, the periodical structure of crystal, and the same scale of the wavelength of X-ray to the lattice periods of crystal. In 1913 the Braggs determined the structure of NaCl crystal. The modern X-ray crystallography was then established. Crystallography is the foundation of the solid state physics because most of solid state materials are crystalline materials. Since the discoveries of X-ray, electron and neutron, the methods of the crystallography studies have extended into electron microscopy, X-ray diffraction and neutron diffraction and so on, from optical microscopy. The analysis of crystal structure also extends into chemistry, mineralogy and biology etc. It makes the structural chemistry and mineral crystallography a new face, also great contributed to establish the molecular biology. In this report the recent developments for X-ray source, synchrotron radiation, X-ray free electron laser and neutron source which are most important methods for the crystallography, are reviewed briefly, and a comparison in the manufacture and development of crystallographic instrument between China and other developed countries is given.

Written by Zhenhong Mai et al.

etc.). The fourth direction is about three-dimensional cryo-EM reconstruction techniques. The cryo-EM reconstruction techniques can be used to obtain three-dimensional structure of large molecular complexes, and nanometer resolution can be generally achieved. In recent years, the advantages and great potential of high-resolution cryo-EM have been demonstrated in the study of biological macromolecular complexes. The area have made significant progress in the past thirty years in sample preparation, instrument performance, data collection, process automation, and image processing. It is foreseeable that the innovation in of sample preparation and data collection methods, the spread and application of direct electron detection, the introduction of modern mathematical analysis tools, will effectively promote the three-dimensional reconstruction of complex biological macromolecular complexes, and ultimately achieve near-atomic resolution. The combination of ultrahigh-resolution visible light microscopy and high-resolution electron tomography three-dimensional reconstruction will eventually realize the dynamic structural analysis of complex biological macromolecular complexes in the cell environment.

Written by Lianmao Peng et al.

Advances in Drug Crystallography

Drug crystallography is a new research field that belongs to a functional branch area of crystallography, and now it has become a direction in the field of international pharmacy. Drug crystallography aims to reveal the scientific problems about drug efficacy, safety and quality caused by pharmaceutical polymorphism. The research field of polymorphic drugs is widely concerned in international pharmacy following the chiral drugs.

This report reviews the status and future of drug crystallography in China, focused on the theory, national policy and research work of polymorphic drugs. On the development of basic theory, the report introduces the first academic book "Polymorphic Drugs" . This monograph describes the causes of pharmaceutical polymorphism, presents a new concept named advantage drug crystal form, and provides the strategies and methods for polymorphous research etc..

The department of Chinese drug supervision and administration is paying more and more attention to the regulation of polymorphic drugs and is unveiling or will soon unveil related policies, so as to ensure the efficacy, safety and quality of polymorphic drugs. There are also breakthrough developments in the research fields. The polymorphous certified reference materials have been studied firstly and successfully. The polymorphous certified reference materials provide quality

D

E

F

G

索 引

Z